

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N° 872

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Joseph-Marie NICOLAS

Interne au Centre Hospitalier de Nevers

Né le 12 Juillet 1942, à Fourchambault (Nièvre)

Présentée et soutenue publiquement le

196

MYELOME MULTIPLE

*

(Etude de 26 observations personnelles)

Président : M. BERNARD, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Joseph-Marie NICOLAS

Interne au Centre Hospitalier de Nevers

Né le 12 Juillet 1942, à Fourchambault (Nièvre)

Présentée et soutenue publiquement le

196

MYELOME MULTIPLE

*

(Etude de 26 observations personnelles)

Président : M. BERNARD, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), BÉNARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRÉ (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.), LELONG (M.), LÉVY (Mlle J.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLÉRY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIÉDELIEVRE (R.), QUÉNU (J.), RENARD (G.), SENÈQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN : GEORGES BROUET

1^{er} ASSESSEUR : DANIEL BARGETON — 2^e ASSESSEUR : JEAN GOSSET

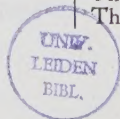
A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.		MM.
Anatomie	DELMAS (A.)	Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
—	HUARD (P.)	Génétique fondamentale ..	LEJEUNE (J.)
à titre personnel.	CABROL (Ch.)	Histologie et Embryologie.	COUJARD (R.)
—	OLIVIER (G.)	—	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Anatomie et Cytologie path.	DELARUE (J.)	à titre personnel.	RACADOT (J.)
à titre personnel.	NEZELOF (Ch.)	Microbiologie	FASQUELLE (R.)
—	ORCEL (L.)	Bactériologie et Virologie.	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)	à titre personnel.	BARBIER (P.)
—	DESGREZ (P.)	Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
—	POLONOVSKI (J.)	Pathologie expér. et comp.	MERKLEN (F.-P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)	à titre personnel.	LOEPER (J.)
à titre personnel.	CARTIER (P.)	Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	DREYFUS (J.-Cl.)	—	LECHAT (P.)
Biologie médicale		Physiologie	BARGETON (D.)
à titre personnel.	BOURLIÈRE (F.)	—	MALMEJAC (J.)
—	HARTMANN (L.)	—	PARROT (J.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)	à titre personnel.	DEJOURS (P.)
—	DJOURNO (A.)	Physiologie et biolog. appl.	
—	DOGNON (A.)	aux sports	SCHERRER (J.)
à titre personnel.	KELLERSHOHN (L.)		
—	GOUGEROT (L.)		
—	ROUCAYROL (J.-Cl.)		

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)	Pathologie médicale à titre personnel	
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie		—	BROCARD (H.)
Hygiène et Médecine prév.	COURY (Ch.)	—	CAROLI (J.)
Médecine du Travail	BOYER (J.)	—	FACQUET (J.)
Médecine légale, Droit méd.	DESOILLE (H.)	—	LAMBLING (A.)
et déontologie		—	LAUNAY (Cl.)
Pathologie exotique	DEROBERT (L.)	—	PAYET (M.)
Pathologie médicale	BRUMPT (L.-C.)	—	PERRAULT (M.)
—	BUGE (A.)	—	SIGUIER (F.)
—	BRICAIRE (H.)	—	WORMS (R.)
—	CORNET (A.)	—	BOUVIER (J.)
—	HOUSSET (E.)	Pathologie respiratoire ...	TURIAF (J.)
—	LAROCHE (Cl.)	Pathologie et Thér. gén.	MAURICE (P.)
à titre personnel.	AZERAD (E.)	Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
—	BOUR (H.)	Thérapeutique appliquée ..	MARCHE (J.)



CHAIRES DE CLINIQUES :

MM.

Cliniques :

- cardiolog. (Boucicaut) .. LENÈGRE (J.)
- cardiolog. (Broussais) .. SOULIÉ (P.)
- dermatol. (Saint-Louis) .. DUPERRAT (F.)
- maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) .. DEGOS (R.)
- endocrinolog. (Pitié) .. DECOURT (J.)
- malad. infect. (Claude-Bernard) .. MOLLARET (P.)
- à titre personnel .. BASTIN (R.)
- malad. mentales et de l'encéph. (Sainte-Anne) .. DELAY (J.)
- à titre personnel (neuro-psychiatrie) .. PICHOT (P.)
- malad. du système nerveux (Salpêtrière) .. CASTAIGNE (P.)
- neurolog. (Salpêtrière) .. GARCIN (R.)
- à titre personnel .. LHERMITTE (F.)
- neuro-psychiatrie infant. (Salpêtrière) .. MICHAUX (L.)
- maladies du sang (Broussais) .. BERNARD (J.)
- à titre person. (hématol.) .. ANDRÉ (R.)
- — — — — BOUSSER (J.)
- — — — — DREYFUS (B.)
- médicales : *Bicêtre* : DEPARIS (M.) - *Broussais* : MILLIEZ (P.) - *Cochin* : PÉQUIGNOT (H.) - *Hôtel-Dieu* : BARIETY (M.) - *Pitié* : DREYFUS (G.) - *Saint-Antoine* : BOUDIN (G.); CONTE (M.); KOURILSKY (R.).
- médicale propédeutique (Broussais) .. JUSTIN-BESANÇON (L.)
- thérapeutique médicale (Saint-Antoine) .. LEMAIRE (A.)
- Séméiologie médicales (Antoine-Chantin) .. DOMART (A.)
- Séméiol. méd. (Lariboisière) .. BOUVRAIN (Y.)
- — (Pitié) .. RAMBERT (P.)
- — (Rothschild) .. WOLFROMM (R.)

Cliniques :

- d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat) .. DEBRAY (Ch.)
- à titre personnel .. GIBERTON (A.)

2° CHIRURGIE

- Anesthésiologie .. VOURC'H (G.)
- Pathologie chirurgicale .. LAURENCE (G.)
- .. KUSS (R.)
- .. N...

CHAIRES DE CLINIQUES :

Cliniques :

- carcinolog. (Gustave-Roussy) .. DENOIX (P.)
- carcinologique chirurg. (Necker) .. REDON (H.)
- à titre personnel .. BRÉHANT (J.)
- chirurgicales : *Beaujon* : LORTAT-JACOB (J.-L.); *BAUMANN* (J.) - *Cochin* : LÉGER (L.) - *Hôtel-Dieu* : PATEL (J.) - *Saint-Antoine* : GOSSET (J.) - *Salpêtrière* : SICARD (A.) - *Tenon* : OLIVIER (Cl.).
- thérap. chirur. (Vaugirard) .. ROUX (M.)

MM.

Cliniques :

- médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (*Hôtel-Dieu*) .. DEROT (M.)
- néphrologique (Necker) .. HAMBURGER (J.)
- à titre personnel .. RICHET (G.)
- — — — — CROSNIER (J.)
- Génét. médic. (Enfants-Malades) .. ROYER (P.)
- maladies des enfants (Enfants-Malades) .. MOZZICONACCI (P.)
- médicale infantile et de pédiat. sociale (Enfants-Malades) .. MARIE (J.)
- pédiatrie (Trousseau) .. BRISSAUD (H.)
- à titre personnel .. LESOBRE (R.)
- pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) .. THIEFFRY (S.)
- Hygiène et Clinique de la 1^{re} enfance (Trousseau) .. LAPLANE (R.)
- à titre personnel .. POLONOVSKI (Cl.)

Cliniques :

- pneumo-phthisiologie (Laennec) .. BROUET (G.)
- à titre personnel .. KREIS (B.)
- — — — — MEYER (A.)
- rééducation motrice ... GROSSIORD (A.)
- Electroradiologie .. LEDOUX-LEBARD (M.)
- .. LEFEBVRE (J.)
- Radiologie médicale .. DESGREZ (H.)
- à titre personnel .. FISCHGOLD (H.)
- — — — — TUBIANA (M.)
- — — — — CHERIGIE (E.)

Cliniques :

- rhumatologie médicale et sociale (Cochin) .. DELBARRE (F.)
- rhumatol. (Lariboisière) .. SÈZE (S. de)
- toxicologique (Fernand-Widal) .. GAULTIER (M.)

- Path. chirur. à titre person. .. RAMADIER (J.)
- Physiologie et path. obstét. .. MORIN (P.)
- Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale .. MONSAINGEON (A.)

- Séméiologie et Clinique chirurg. (Broussais) .. POILLEUX (F.)
- Séméiologie et Clinique chirurg. (Saint-Louis) .. DEBEYRE (J.)

Cliniques :

- chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) ... MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
- chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch) PADOVANI (P.)

	MM.
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Beaujon) ..	CAUCHOIX (J.)
— traumat. et orthopédique (R. Poincaré)	JUDET (R.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades) ...	FÈVRE (M.)
à titre personnel.	CHIGOT (P.-L.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	DUBOST (Ch.)
— chir. thorac. (Laennec).	MATHEY (J.)
à titre personnel.	GAUDART
	D'ALLAINES (Cl. de)
— chir. et gynéc. (Broca).	HUGUIER (J.)

	MM.
— obstétric. (Baudelocque).	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine).	MERGER (R.)
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
— neuro-chirurgie (Pitié).	DAVID (M.)
à titre personnel.	LEBEAU (J.)
— ophtalmolog. (Cochin).	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu).	OFFRET (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
— stomatol. (Salpêtrière) .	CERNEA (P.)
— urologique (Cochin) ..	ABOULKER (P.)
— — (Necker) ..	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique ...	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale: CARTIER (P.); GONNARD (P.); NORDMANN (J.).	
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie: BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.).	
Hygiène: BLANCHER (G.); CORRE-HURST (Mme L.).	
Médecine légale: CECCAL (P.); HADENGUE (A.); FOURNIER (E.).	

Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale: COURSAGET (J.); GREMY (F.); PELLERIN (P.).	
Physiologie: DURAND (J.); GIRARD (Fr.); HUGELIN (A.).	
Stomatologie	CHAPUIT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Pathologie chirurgicale M. RUDLER (J.) *pr. s. ch.*

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
--------------------	---------------

Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté: M. LENA (J.).
Conseiller administratif: Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine: M. le Docteur HAHN (A.).

Conservateurs: Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.); LAURENT (H.); LE NOIR (G.).
Bibliothécaires: Mme CONTET (J.); Mlles DUROZOY (M.-F.); ROBERGE (D.); LE QUANG LINH (G.); REUGE (M.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME
ET A MES DEUX ENFANTS
LAURENT ET CECILE

A MES PARENTS
FRERE ET SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS
ET TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN BERNARD

Professeur de Clinique des Maladies du Sang

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter de
présider cette thèse et dans le service de
qui nous avons trouvé le meilleur accueil.*

En hommage de respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR TOULOUSE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Clinique de la Faculté

Chef de Service de Médecine à l'Hôpital de Nevers

Son enseignement et sa grande connaissance de la médecine et des hommes a toujours soulevé notre enthousiasme depuis sept ans.

Il a su nous conseiller et nous donner la passion de notre métier.

Qu'il trouve en ces quelques lignes, l'expression de notre profonde admiration et reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FANJOUX
ET

A MONSIEUR LE DOCTEUR AUPERIN

Anciens Internes des Hôpitaux de Paris
Anciens Chefs de Clinique de la Faculté
Médecins-Chefs de Service de Médecine à l'Hôpital de Nevers
Cardiologues

*Ils nous ont permis de réaliser ce travail
avec leurs observations.*

*Pendant six mois dans leur service, ils
nous ont donné l'occasion de nous fami-
liariser avec la cardiologie et la réanima-
tion médicale grâce à leur connaissance.*

*Nous leur témoignons notre profonde
gratitude.*

A MADAME FRANÇOISE DANON

*Nous la remercions ici d'avoir pris sur
son temps précieux afin de nous conseiller.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MORLON

Rhumatologue

*Qui, avec gentillesse, nous a aidé dans
ce travail, en mettant à notre disposition
la Revue du Rhumatisme.*

Nous le remercions vivement.

PLAN

INTRODUCTION

Chapitre I. — OBSERVATIONS

Chapitre II. — DISCUSSIONS

- 1) Myélome en général
- 2) Hysto-cytologie
- 3) Aspects immunologiques
- 4) Plasmocytome solitaire
- 5) Amylose et Myélome
- 6) Poumon et Myélome
- 7) Os et Myélome
- 8) Rein et Myélome
- 9) Hématopoïèse et Myélome
- 10) Neurologie et Myélome
- 11) Traitements

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Le myélome, maladie aux aspects variés, est encore imparfaitement connu et surtout imparfaitement traité. La découverte par BENICE JONES d'une thermosolubilité des protéines urinaires devait revêtir une importance considérable, qui n'eut d'égale que celle de GRABAR et WILLIAM dans la dissociation des protéines du sérum par l'immunoélectrophorèse.

Non seulement cette méthode de diagnostic a permis d'identifier plus précisément les protéines myélomateuses déjà soupçonnées sur l'électrophorèse, mais elle a permis la connaissance des protéines normales elles-mêmes et de dépister des anomalies dans des maladies qui n'ont rien à voir avec le myélome multiple.

Nous exposerons vingt-six observations de Kahler, prises dans l'ensemble des cas reçus et suivis au centre hospitalier de Nevers entre environ 1964 et 1968, dans les services de médecine.

Nous chercherons à mettre en évidence avec l'aide d'ouvrages français et étrangers, les particularités, tant dans le mode de début, que dans l'évolution de ces myélomes sur le plan clinique, radiologique, biologique et immunologique.

Les diverses thérapeutiques proposées seront envisagées et leur efficacité sera jugée dans la mesure où l'évolution elle-même n'ira pas au gré des caprices du myélome.

● **Sexe**

12 femmes

14 hommes

- **Age de découverte**

Entre 60 et 70 ans compris : 16 cas

$$< 60 \text{ ans} = 5 \text{ cas}$$
$$> 70 \text{ ans} = 5 \text{ cas}$$

- **Protidémie**

$$> 80 \text{ g/l} = 16 \text{ cas}$$
$$70 < 80 \text{ g/l} = 5 \text{ cas}$$
$$< 70 \text{ g/l} = 5 \text{ cas}$$

● V.S.

> 100 mn à la 1^{re} heure → 11 cas

$< 100 \text{ mn}$ $\rightarrow 15 \text{ cas}$

dont

 $\leq 50 \text{ mn}$ $\rightarrow 13 \text{ cas}$

et V.S. à considérer comme normale $\rightarrow$ 2 cas

- **Myélogramme**

> 20 % plasmocytes → 19 cas normaux ou pathologiques.

Infiltrations lympho-plasmocytaires → 7 cas
lympho ≥ 7 %

lympho $\geq 7\%$

- Pic

13 pic γ

5 pic β

5 sans pic

3 indéterminé

- Immuno

10 cas

Ig A → 2 cas, dont 1 avec BJ

$$\text{Ig G} + \text{BJK} \rightarrow 4 \text{ cas}$$
$$\text{Ig G} + \text{BJL} \rightarrow 0$$

BJ circulante → 4 cas

$1\ K + 2\ \lambda + 1$ indéterminé

Indéterminé $\rightarrow$ 4 cas

Pluri-globulines $\rightarrow$ 2 cas — 3 Ig G $\left\{ \begin{array}{l} \text{lent} \\ \text{rapide} \\ \beta 2 \end{array} \right.$

$$-2 \text{ Ig G} \left\{ \begin{array}{l} \beta 1 \\ \beta 2 \\ + \text{BJK} \end{array} \right.$$
$$\text{Ig G} \cong 54 \%$$
$$\text{Ig A} \cong 7,7 \%$$

BJ circulante $\approx$ 15 %

TABLEAU I

Cas	Nom	Sexe	V.S.	Protides	Electro- phorèse	Immuno- électro- phorèse	B.J. urines	Sia	Cryo	Myélogramme	Age de découverte
1	PAR.. Marguerite	♀	157-160	130 g/l	pic γ	Ig G	?	+	+	82 % plasmocytes	62 ans
2	VIR.. Marie	♀	151-154	186 g/l	pic γ	Ig G	?	-	0	73 % plasmocytes	74 ans
3	CER.. Louise	♀	106-134	130 g/l	pic γ	Ig G	0	±	0	55 % plasmocytes	70 ans
4	PAP.. Gabrielle	♀	33-51	85 g/l	pic γ	Ig G +K	?	+	0	12,5 % plasmocytes 16 % lymphocytes	60 ans
5	LAF.. Armand	♂	45-70	83 g/l	pic γ	Ig G	?	-	0	tuméfaction ponction envahissement plasmocytes	80 ans
6	DRO.. Alice	♀	55-72	77 g/l	petit pic γ	3 Ig G : - lent - rapide - 2	+	-	0	34 % plasmocytes 8,5 % lymphocytes	58 ans
7	G... Marie-Louise	♀	30-50	77 g/l	0 pic	BJ type II	0	-	0	proplasmocytes 1,5 plasmocytes 13,5	62 ans
8	PAUL.. Thérèse	♀	100-158	78 g/l	pic γ	Ig G	?	-	0	plasmocytes 11 %	62 ans
9	BLON.. Robert	♂	138-143	94 g/l	pic γ	Ig A	+	?	?	99 % plasmocytes	69 ans
10	MALC.. Maurice	♂	130-140	134 g/l	pic γ	Ig G + BJ K	+ K	-	0	88 % plasmocytes	68 ans
11	MAU.. Achille	♂	153-156	104 g/l	pic β	Ig G	0	-	0	infiltration lympho-monocytes	77 ans
12	ARF.. Andrée	♀	127-137	92 g/l	?	?	0	?	?	58 % plasmocytes	67 ans
13	GOUD.. Marcel	♂	115-118	74 g/l	pic β	Ig A	0	-	0	53 % plasmocytes	64 ans
14	DOLE.. Georges	♂	4-13	59 g/l	0 pic	BJ K circulante	+	-	0	lymphocytes 9 % plasmocytes 50 %	62 ans
15	COR.. Antoine	♂	48-88	81 g/l	pic γ	Ig G + BJ K	+ K	-	0	55 % plasmocytes	70 ans
16	NIC.. André	♂	25-58	81 g/l	pic β	Ig G/BJ K β 1 β 2	0	-	0	33 % plasmocytes	46 ans
17	MAR.. Marcelle	♀	63-102	98 g/l	pic γ	Ig G	0	+	0	lymphocytes 15 % plasmocytes 14,5 %	66 ans
18	GUE.. Jeanne	♀	25-60	60 g/l	0 pic	BJ circulante	0	-	0	plasmocytes 75 % lymphocytes 15 %	79 ans
19	GEN.. Pierre	♂	3-9	63 g/l	0 pic	normale	BJ A	-	0	plasmocytes 44 %	55 ans
20	NOI.. Fernande	♀	42-78	65 g/l	?	?	+			plasmocytes 94 % atypiques	68 ans
21	PER.. Lazare	♂	22-40	71 g/l	pic γ	Ig G + BJ ?	0	-	0	lymphocytes 5 % plasmocytes polymorphes 43 %	73 ans
22	LEM.. Jean-Marie	♂	150-153	98 g/l	?					plasmocytes 67 % lymphocytes 9,5 %	69 ans
23	SIM.. Pierre	♂	35-66	60 g/l	0 pic		+			lymphocytes 7 % plasmocytes 4,5 %	59 ans
24	BOU.. René	♂	133-144	100 g/l	pic γ	Ig G	0	+	0	58 % plasmocytes	65 ans
25	LEL.. Marie Antoin.	♀	50-70	81 g/l	pic β 2	Ig G	0	-	0	17 % plasmocytes	69 ans
26	BES.. Pierre	♂	25-60	95 g/l	Dôme β 2	Ig G	0	+	0	55 % plasmocytes	55 ans

CHAPITRE I

OBSERVATIONS

CAS N° 1

M^{me} PAR... Marguerite souffre depuis un mois de lombalgies tenaces et de névralgies intercostales entraînant l'insomnie quand elle est hospitalisée à l'âge de 62 ans, le 7 décembre 1963.

Le diagnostic de myélome ne pose aucune difficulté :

- Altération de l'état général : asthénie intense ; amaigrissement ; anorexie.
- T.A. : 17 1/2 - 9.
- Syndrome hémorragique fait d'hématuries depuis 8 jours avec infection urinaire (nombreux leucocytes et cystite) rapidement éliminée par l'antibiothérapie.
- Fièvre persistante en dehors d'infections urinaires sans hépato-splénomégalie avec une VS à 157-160/mn.
- Un syndrome rénal avec azotémie à 1,10 g/l et protéinurie à 5,25 g ‰ sans leucocyturie.
- Le syndrome hématologique avec anémie à 9,5 g/100 ml normochrome myélogramme à 82 % de plasmocytes malins.
- Biologiquement, protides à 130 g/l avec pic γ électrophorétique.
- Radio microlacunes généralisées sur tous les os.

Le traitement par :

- Stérandryl : 50 mg/4 jours,
 - Transfusions,
 - Antibiotiques,
 - Tonicardiaques,
- n'aura pas d'efficacité devant l'évolution rapide vers la mort le 10 janvier 1964,
- non du fait de l'insuffisance rénale (azotémie dominant à 0,64 g/l le 19 décembre 1963),

— mais du fait de l'Hémopathie (anémie à 4,4 g/100 ml le 3 janvier 1964, avec passages d'éléments plasmocytaires dans le sang en fin d'évolution. Véritable leucémie à plasmocyte :

- 7 % de cellules mococytoïdes,
- 4 % de plasmoblastes,
- 3 % de plasmocytes sur 9 800 G.B.

le 7 janvier 1964,

— et de l'infection hyperthermie à 40° le jour du décès le 10 janvier 1964.

— *L'immuno-électrophorèse* (sérum n° 7770) *.

- Sia → positif avec présence de cryoglobuline.
- Très importante $\searrow$ de la β_2 A globuline et des γ globulines.

normales

- Présence de γ globulines anormales de mobilité lente.
- La β_2 M n'est pas $\nearrow$.
- Les autres fractions protéiques sont normales, en particulier la β_1 A globuline.

La cryoglobuline est composée essentiellement des Ig G patho.

Conclusion : Ig G myélome.

CAS N° 2

M^{me} VIR... Marie a 74 ans lors de son entrée le 17 octobre 1963. Elle souffre depuis deux mois d'algies intenses dorso-lombaires (Sciatique peu intense l'année d'avant) avec cyphose dorsale prononcée gênant la respiration. L'examen clinique est normal et ne retrouve qu'une HTA : 22-12, pas d'hépatosplénomégalie — une fièvre à 38°.

Examens paracliniques.

- VS : 151-154 ; urée : 0,90 %.
- Anémie normochrome à 8 g/100 ml ; 6 700 G.B. ; 74 poly n.
- Protéinurie à 6 g/l pour 700 ml, avec 42 000 hématies/mn et 256 000 leucocytes/mn.
- Myélogramme : 73 % de plasmocytes assez différenciés.
- Protides : 186 g/l avec pic γ électrophorétique.
- *Radio rachis dorsal :*
 - Cypho-scoliose,
 - Déminéralisation diffuse,
 - Tassements D_8 - D_{10} - D_{11} - L_4 ,
 - Aires de décalcifications à l'emporte-pièce ; du crâne, cubitus G, radius D, tibia G.

(*) Toutes les immuno-électrophorèses ont été faites au laboratoire d'immuno-chimie de l'Hôpital Saint-Louis.

— *Le traitement par :*

- Stérandryl : 50 mg/2 jours,
- Butazolidine,
- Opiacés,
- Transfusions,
- Antibiotiques,
- Corticoïdes,

calmera la douleur de façon incomplète.

L'évolution se fera vers la mort le 2 avril 1964, par une septicémie à Streptocoques.

— L'insuffisance rénale a été minime : urée à 0,20 g/ le 14 novembre 1963, le 2 décembre 1963 ; 0,51 g/l le 31 décembre 1963 ; 0,32 g/l le 1^{er} février 1964 ; 0,45 g/l le 13 mars 1964.

— L'anémie a été corrigée par les transfusions.

— Au moment de la septicémie terminale, la NFS comprenait 7 600 G.B. avec 87 % de poly neutro, comme s'il y avait une paralysie des défenses contre l'infection.

— *Immuno-électrophorèse* (n° 7155)

Sia négatif pas de cryoglobuline.

— Très importante $\searrow$ des γ normales.

— $\nearrow$ très modérée de l' α I.A. globuline et de l'haptoglobuline.

— $\searrow$ de la β_2 A.

— Autres fractions normales en particulier la B_1 A et la siderophylène.

— La β_2 M n'est pas augmentée.

Conclusion : Ig G myélome.

CAS N° 3

Madame CER... Louise

Antécédents :

- 4 grossesses ; coxalgie D ankylosée en 1910 ;
- Troubles digestifs banaux ;
- 4 thromboses veineuses superficielle ou profonde vers 1958 ;
- Coliques néphrétiques en 1955.

Elle entre en médecine le 16 juin 1962 pour récurrence de colique néphrétique gauche, alors qu'elle est soignée depuis trois mois pour des algies vertébrales basses étiquetées arthrosiques. Elle a, à cette époque, 70 ans.

L'examen est négatif, apyrétique, légèrement hypertendue à 16-9, il est fait un petit bilan plus une U.I.V. et colonne lombaire.

Résultats :

— Urée : 0,27 ; VS : 106-134 ; Hb : 10, 2 g/100 ml normochrome ; G.B. : 3 900 ; 64 % de polynucléaires.

— Dans les urines : ni de sucre, ni albuminurie, mais de nombreux cristaux d'urate de soude.

La radio :

- U.I.V. pas d'images calculeuses.
- Hydronéphrose droite avec papilles des petits calices conservés. Bassinet gauche un peu ampullaire, mais morphologie rénale normale.
- Les uretères sont libres.

Colonne lombaire - Bassin :

- Scoliose à convexité gauche.
- Discrets tassements antérieurs des corps de D¹² et L¹ en rapport avec un aspect ostéoporotique très marqué.
- Pas de modification de la trame osseuse.
- La VS accélérée et l'anémie font demander les protides (130 g/l) et un myélogramme (11 p. 100 de plasmocytes normaux).
- L'électrophorèse montre un léger pic γ à double bosse.
- Traitement par Alcacyl. Sortie le 22 juin 1962.

Le diagnostic est celui d'une myélomatose décalcifiante diffuse de Lièvre et Weissenback.

Le 22 juillet 1962 : Réhospitalisée pour violente douleur de l'hémithorax gauche, en particulier à l'omoplate l'empêchant de respirer, extrêmement douloureux lors des mouvements.

Bilan :

- ITN ; affaissement de D₆.
- Petites plages de décalcification confluentes, donnant un aspect vermoulu de la voûte crânienne.
- Urée : 0,69 g/l ; Calcémie à 115 mg.
- Phosphatase alcaline 4 ; anémie à 10,2 g/100 ml normochrome.
- Calciurie : concentr. = 600 mg/l - Débit 150 mg/24 h.
- Absence de protéinurie.
- E.C.G. normal - protides 120 g/l, pic γ .

Traitement : Radiothérapie

- Stérandryl : 50/jour.
 - Antalgiques.
 - Immuno-électrophorèse (n° 4075) du 20 juillet 1962.
 - Sia : faiblement positif ; cryoglobuline absence.
 - $\surd$ très modérée de la Serum albumine.
 - $\nearrow$ modérée de la β_2 Macroglobuline et de la lipoprotéine lente.
 - Très importante $\surd$ de la β_2 A.
 - Importante $\surd$ des γ normales.
 - Présence en quantité importante de γ glo. anormales de mobilité lente.
- Donc Ig G myélome.

Rehospitalisée le 12 septembre 1964. Elle a depuis 1962 fait chaque hiver des épisodes d'infections pulmonaires facilement réduites par une antibiothérapie mineure. Elle revient pour un de ses épisodes pulmonaires.

Après antibiothérapie, le myélome évolue peu sur le plan rénal (urée : 0,71 g/l ; protéinurie : traces) ;

— mais sur le plan osseux (processus d'essaimage diffus, au niveau de la voûte crânienne, mais aussi des os de la face) ;

— sur le plan de l'état général : douleurs nécessitant les opiacés. Fièvre : 37°5 - 38° ; VS : 143-145 ; image pulmonaire de fibrose diffuse avec dyspnée. Traitement : Stérandryl. Sorti le 3 octobre 1964.

Le 27 octobre 1965. Revient pour soulager ses douleurs.

Douleurs dorso-lombaires, mais avec radiculalgies en ceinture. Constata-tion d'une hépatomégalie légère, de réflexes vifs, d'un ptosis discret de l'œil G et de tremblements avec céphalées.

— L'urée est à 0,61 g/l ; VS : 149-152. Anémie à 8,70 g/100 ml normochrome ; GB : 4 200 ; 50 % de poly neutro ; protides : 116 g/l.

Le F.O. est normal.

Elle sort le 1^{er} novembre 1965, traitée par :

— Cortancyl : 30 mg/24 h.

— Stérandryl : 50/4 jours.

— Antalgiques ; antibiotiques.

Pour rentrer à nouveau le 18 décembre 1965.

Cette malade est décédée le 18 janvier 1966, dans un tableau de coma neuro-végétatif hyperthermique. Le bilan était inchangé. Il avait été donné :

— Corticoïdes.

— Androgènes.

— Melphalan 2 comp. les dix derniers jours.

Au total : 4 ans d'évolution.

CAS N° 4

Madame PAP... Gabrielle a 60 ans, le 23 juin 1964, date de son entrée en Médecine.

Discopathie lombo-sacrée entraînant une sciatique droite à l'âge de 20 ans.

Reprise depuis 3 mois de violentes douleurs lombaires ayant tendance à remonter à la base du thorax. Mais déjà depuis 1961, de vagues douleurs lombaires avaient attiré l'attention.

Une fièvre autour de 37°8 et une anémie feront faire des examens qui découvriront le diagnostic. PA 16-9.

— VS : 33-51 mn ; urée : 0,51 g/l.

— Anémie à 10,65 g/100 ml avec VG = 1,14 ; 4 600 G.B. ; 53 % poly neutro ; 10 % éosino.

- Protides : 85 %, avec pic γ électrophorétique.
- Protéinurie à 0,10 % ; thermosolubilité non vérifiée.
- Calcémie : 100 mg ; phosphatases alcalines : 12 U.K. et A.
- Calciurie : 155 mg/l pour 900 ml/24 h.

Myélogramme

- Lymphocytes : 16 % ; plasmocytes : 12,5 % de la lignée blanche sans caractère pathologique.

Radio - Crâne :

- Hyperostose frontale interne sans modification de la trame.
- I T N.
- Ostéoporose diffuse, en particulier bassin.
- E.C.G. normal ; B B D complet.

Immuno-électrophorèse (sérum n° 9733).

- Réaction de Sia positive, absence de cryoglobuline.
- Très importante $\searrow$ de la β_2 A globuline.
- $\searrow$ de la β_2 M.
- Très importante $\searrow$ des γ normales.
- Précipitations de globuline dans la région des β_2 globulines solubles dans l'eau physiologique insensibles à l'action du chlorhydrate de cystéine.

Donc présence de γ globulines anormales de mobilité analogue à celle des β_2 les plus lentes.

Les euglobulines précipitant dans la région des β_2 n'ont pu être étudiées par immuno-électrophorèse.

Cette malade vit encore.

Présence de chaîne légère type K.

Donc Ig G myélome + BJ type K.

CAS N° 5

Monsieur LAF... Armand, 80 ans, le 7 mars 1963, date à laquelle il est hospitalisé 6 jours pour : syndrome fébrile bronchitique, en rapport avec une tuméfaction sternale.

Le bilan est normal.

Le 17 juin 1964 : douleur sternale et torticolis avec dyspnée, quelques rales aux bases, mais un E.C.G. normal sont les peu de signes dont il se plaint: Il n'est pas fébrile. P.A. 19-9.

Les examens complémentaires, par contre, sont perturbés :

- V.S. : 45 - 70 ; légère anémie à 11 g/l normochrome ; 7 300 G.B. ; 40 % poly N ; 8 % d'éosino ;
- Urée à 0,64.
- La ponction de la tuméfaction donne un nombre considérable de plasmocytes.

Radio :

- Normal - petit affaissement de D_0 .
- Mais fracture pathologique du sternum.
- Protides 83 % avec pic γ électrophorétique.
- Pas de protéinurie.

L'immuno électrophorèse (n° 9821).

- Cryo = absence ; Sia = —.
- Très nette $\searrow$ de la β_2 A.
- Très importante $\searrow$ des γ normales.
- Présence de γ anormales de mobilité lente.
- La β_2 M n'est pas $\nearrow$.

Donc *paraprotéines de type Ig G*

Traitement : Aspirine.

Evolution :

- Hospitalisé du 18 janvier 1965 au 27 mars 1965.
- Le 19 janvier 1965 : urée 0,58 ; Hb : 12,75 g/100 ml normochrome.
- Images lacunaires des côtes - omoplates.
- Albuminurie : 0,50 %.

Le 16 février 1965 :

- Urée : 0,45 %.

Vers le 8 mars 1965 :

Cet épisode sera rapidement régressif

- Hématurie et $\nearrow$ de l'urée à 1,10 g/l. Cet épisode sera rapidement régressif.
- Urée à 0,32 g/l le 25 mars 1965.

Traitement par :

- Endoxan : 200 mg/24 h pendant 34 jours.
- Stérandryl : 25 mg tous les jours.
- Cortancyl : 20 mg/24 h.
- Antibiotiques ; antalgiques.

En septembre 1965, il est déshydraté avec urée à 1,40 g/l.

La réhydratation suffit à faire tomber l'urée à 0,32 g/l puis nous le perdons de vue.

CAS N° 6

Madame DRO... Alice a été hospitalisé en Médecine à l'âge de 58 ans, le 30 août 1964. Elle avait eu en mars 1958, un épisode d'infection pulmonaire remarquablement sensible à la Pénicilline, mais depuis un léger fébricule à 37°8 - 38, persistait et l'état général s'altérait progressivement, surtout trois semaines avant son hospitalisation.

A une anorexie extrême, une asthénie intense, un amaigrissement de 6 kg, s'ajoutaient des nausées-vomissements, céphalées, et surtout des lombalgies violentes nocturnes, irradiant en ceinture et vers la cuisse gauche.

L'examen d'entrée retrouve chez une malade maigre et légèrement fébrile 38°8, une P.A. à 15-8, une légère anémie, une cyphose dorsale non douloureuse, pas d'hépatosplénomégalie, une auscultation cardiaque et pulmonaire normale.

Examens complémentaires :

— Urée : 0,90 g/l ; NFS : anémie à 9,15 g/100 ml ; VG : 0,98 ; 10 900 G.B. ; avec 76 % de poly neutro. V.S. 55-72.

Radios :

— Affaissement des corps de D₁₁ D₁₂ et affaissement portal de L₁ et L₂ (disques normaux).

— Lésions de même type pour D₆ D₇ D₈ qui sont vermineuses et dont les contours sont mal visibles.

— I.T.N. mais fracture de côtes en voie de consolidation.

— Protides : 70 g/l avec protidogramme à double bosse.

— Urines : présence d'une protéinurie à 6,50 g/l sans thermosolubilité en l'absence de toute infection urinaire et une azotémie à 1,35 g/l le 4 août 1964.

— Le myélogramme nous apprend qu'il existe 34 % de plasmocytes normaux et 8,5 % de lymphocytes.

Le diagnostic semble se confirmer.

— La calciurie est à 124 mg ; phosphorémie : 54 mg et phosphatases alcalines : 25 U.K. et A.

Radio du crâne

— Microgéodes nombreuses ; au niveau des 2 fémurs, elles sont moins nombreuses.

Le 17 août 1964

— Traitement par Solumédrol 80 mg,

— et Endoxan 200 mg/24 h.

Le décès surviendra le 2 septembre 1964, par insuffisance rénale et infection. Les diverses azotémies du 17, du 21 et du 31 août 1964, seront de 1,60 ‰, la présence d'Albuminose a été prouvée le 29 août 1964.

L'immuno-électrophèse (n° 9966) est assez inhabituelle :

— Cryo : absence ; Sia négatif.

— Importante $\searrow$ de la lipoprotéine rapide.

— Importante $\nearrow$ de l'haptoglobine.

— Nette $\searrow$ de la β_2 A et des γ normales. La β_2 n'est pas augmentée.

— Présence de γ globulines anormales.

— 2 Ig G de même mobilité électrophorétique lentes.

— 1 Ig G de mobilité rapide $\alpha^2 \beta^1$.

CAS N° 7

G... Marie-Louise, diabétique depuis 10 ans, hypertendue à 18-6, entre en Médecine le 13 novembre 1964, à l'âge de 62 ans.

En août 1964, elle avait eu un épisode de douleurs aiguës en ceinture à hauteur D₆ - D₇. Des radios avaient montré un tassement cunéiforme de D₇ avec aux tomos une géode intra-osseuse. Un kyste para-thyroïdien avait été retiré chirurgicalement trois ans plus tôt.

La récurrence de ces douleurs font venir Mme G... à l'hôpital.

L'état général est excellent à l'entrée. Il existe un léger fébricule à 37°9 et une douleur retrouvée à la pression de l'épineuse de D₇, le reste de l'examen est normal.

L'origine maligne de D₇ semble le plus probable.

— Anémie légère à 11,70 g/100 ml, normochrome ; 9 100 G.B. 70 % de poly N ; urée : 0,20 g/l ; VS : 35-45 mn.

Le diagnostic de myélome repose sur le myélogramme (1,50 % de proplasmocytes et 13,5 % de plasmocytes) et sur le fait qu'en bordure du kyste parathyroïdien opéré il y a trois ans et dont les coupes ont été reprises, on trouve des îlots de plasmocytes.

Les protides sont à 62 g/l, sans pic électrophorétique. Il n'y a pas d'albuminurie, ni d'albumosurie.

De nouvelles radios montrent un affaissement de D₇, mais aussi de D₆.

Une VS refaite le 7 décembre 1964 est à 30-45 mn, le jour de la sortie de sa première hospitalisation.

Traitement : Stérandryl 25 mg/2 jours.

L'immuno (n°10.873)

- Cryo = 0 ; Sia négatif.
- Importante $\nearrow$ de l'haptoglobine.
- Nette $\nearrow$ des γ G globulines.
- Autres fractures normales.

L'immum serum n'a pas permis de mettre en évidence d'Ig G pathologiques.

Le 20 janvier 1965, lors d'une courte hospitalisation de trois jours, on fait des radios qui montrent alors des micro-lacunes crâniennes et une *immuno* (n°11.397) révèle en petite quantité une protéine de Bence Jones de type II.

Le malade est apyrétique :

- Stérandryl : 25 mg/2 jours + Endoxan.

Le 24 mai 1965, elle a reçu 10 g d'Endoxan.

- La VS est à 30-40 ; urée : 0,25 g/l.

Mais envahissement des micro lacunes à la partie supérieure des deux fémurs, aux côtes et au corps de D₁₀.

Traitement :

- Androtardyl : 250 mg/mois.
- Endoxan : 200 mg, deux fois par semaine.

Le 22 septembre 1965 :

— VS à 10-12 mn ; urée : 0,59 ‰ ; 12,10 g/100 ml d'Hb, avec VG à 0,99.

En août 1967, nouveau bilan : VS : 20 ; protides : 68 ‰ ; myélogramme : 9 % de plasmocytes ; 6 % de lymphocytes.

— Hb : 12,10 g/100 ml ; VG : 0,94 ; albuminurie : 0,20 ‰ sans BJ ; urée : 0,38 g/l.

Radios : inchangées.

Le 8 janvier 1968 :

— VS : 13-17 ; urée : 0,32 g/l.

Entre pour pneumopathie aiguë traînante.

Sortie avec un bilan normal le 25 janvier 1968.

Durée d'évolution : 4 ans.

Cette malade vit encore début 1969.

En janvier 1969, protéinurie à 3,12 g/l, thermoprécipitable à 56° et 100° à pH 4,5 ; électrophorèse : présence d'albumine et d' α^2 globulines et d'un pic étroit dans la région des β_1 globulines représentant la PBJ.

CAS N° 8

Mademoiselle PAU... Thérèse, 62 ans, lors de son entrée le 9 janvier 1965, pour insuffisance rénale et bronchite persistante depuis 2 mois. T. 38° PA. 19-9 - Amaigrissement de 6 kg en trois mois.

L'examen clinique est négatif et montre une malade squelettique (38 kg).

Examens de laboratoire :

— VS : 100-158.

— Urée : 1,62 g ; anémie normochrome (1,09) ; 5,85 g/100 ml ; protides : 78 g/l avec pic γ électrophorétique.

— Albuminurie : 4,50 g/l, mais 124 000 hématies/mn et 12 000 leucocytes/mn.

— F.O. : œdème rétinien ; un gros exsudat bien visible à D.

Myélogramme :

— 11 % de plasmocytes, souvent nucléolés sans monstruosité.

Traitement :

— Stérandryl 50 mg/4 jours.

Immuno-électrophorèse (n° 11.353) :

— Cryo : 0 ; Sia : négatif.

— Importante $\searrow$ de la lipoprotéine rapide.

— $\searrow$ modérée des γ A et γ M.

— Très importante $\searrow$ des IgG normales.

— Présence IgG anormales et lentes $\cong \beta_2$ globulines.

— Les autres fractions sont normales.

Donc IgG myélome typique avec insuffisance rénale prédominante.

CAS N° 9

Monsieur BLON... Robert a 68 ans le 8 juin 1965 lorsqu'il entre en Médecine pour insuffisance rénale et hypertension.

Depuis début avril 1965 : asthénie intense, anorexie qui devient progressivement totale. Amaigrissement important, début d'une sciatique S₁ gauche avec lombalgies violentes. Albuminurie et azotémie à 0,80 g/l. Hémoptisies peu abondantes.

A son entrée, ce malade subictérique a une intolérance digestive absolue avec dysphagie, une toux tenace avec expectoration purulente, il est déshydraté. Fièvre à 38,2°. P.A. 16-9. Légère hépatomégalie. Muqueuses desséchées. Gros foyer pulmonaire à droite avec herpès péri-buccal et hypocratisme digital.

Le diagnostic de maladie de Kahler est envisagé, en fonction des examens complémentaires.

- VS : 138-143 ; urée : 1,30 g/l.
- Albuminurie : 9,60 g/l avec *albumosurie*.
- Protides : 94 g/l avec pic électrophorétique.
- Myélogramme avec 99 % de plasmocytes jeunes.
- Anémie à 8,10 g/100 ml normochrome (1,07) ; 11.600 G.B. ; 54 % de poly neutro ; 9 % de cellules basophiles à gros noyaux et 1 % de blastes.
- L'expectoration est riche en streptocoques et pneumocoques.

La *radio* confirme la condensation pulmonaire droite.

L'évolution est inéluctable le 21 juin 1965, après 5 jours d'Endoxan (200 mg) et de Stérandryl (25 mg).

Les problèmes ont été multiples. Réanimation, infection pulmonaire, insuffisance rénale (azotémie à 2,25 g/l le 17 juin 1965), problèmes hématologiques au premier plan avec véritable leucémie à plasmoblastes.

L'*immuno-électrophorèse* n'a pu être étudiée complètement, faute de pouvoir renvoyer du sérum, mais l'on sait qu'il existait une très importante paraprotéine de type Ig A anormale,

- $\surd$ des Ig G normales.
- des lipoprotéines.

Donc : Ig A myélome.

CAS N° 10

Monsieur MAL... Maurice a 68 ans le 2 juin 1965 lors de sa première hospitalisation.

Pneumopathie de la base droite en février 1965 ayant rétrocedé difficilement, mais n'ayant laissé aucune séquelle, ce malade souffre depuis deux mois de lombalgies tenaces qui, depuis 15 jours, donne lieu à une sciatique S₁ droite avec lasègue à 30°, particulièrement hyperalgique.

La veille de son entrée, fièvre à 38 °5.

L'examen d'entrée relève : fièvre à 40 °2. P.A. 11-6. Légère cyanose avec hyppocratisme digital, nombreux rales aux bases pulmonaires — abolition des R O T aux membres inférieurs et sa sciatique droite (lasègue 30°). Pas d'hépatosplénomégalie. L'état de conscience est diminué.

Examens complémentaires :

— Albuminurie légère sans albumosurie ; urée à 0,90 g/l. Anémie normochrome à 6 g/100 ml ; 14 500 G.B. ; 89 % de poly neutro ; VS : 130-140.

Examen radiographique :

— *Poumons* : condensation nuageuse diffuse bilatérale aux bases.

— *Colonne et bassin* : ostéoporose diffuse et intense, affaissement des corps vertébraux de D₁₁ et L₁, le bord antérieur de L₄ est à peine visible. Les parties supérieures des diaphyses fémorales et les massifs trochantériens sont le siège de plage de décalcifications confluentes dans la partie centrale de l'os.

Il existe d'autre part une albuminurie légère 0,50 ‰, sans infection urinaire.

Le myélogramme montre un envahissement plasmocytaire :

— Proplasmocyte : 2 %.

— Plasmocytes : 88 % normaux.

— Calcémie : 127 mg, phosphatases alcaline 9 UK et A.

— Protides 105 g/l avec pic électrophorétique étroit en β_2 γ .

— *Crâne* : petites microgélodes — aspect verrouillé des 11 et 12^e côtes droites.

Radiographies du 25 juin 1965 : lacunes osseuses dans :

— les diaphyses humérales ;

— radius droit partie supérieure ;

— tibia droit partie inférieure ;

— clavicule droite partie externe.

Traitement :

— Stérandryl 25 mg/24 heures ; Endoxan 200 mg/24 heures.

— Antibiothérapie.

— Transfusions.

— Réhydratation pour passer le cap critique du début, avec corticothérapie.

M. MAL... sortira le 1^{er} juillet 1965 et ne reviendra que le 28 décembre 1965. L'état général s'est aggravé, les douleurs sont intolérables, le malade est grabataire et est dans un semi-coma, comme lors de sa première hospitalisation.

L'agonie a duré jusqu'au 30 janvier 1966.

— Une azotémie à 3 g à son entrée, a pu être réduite à 0,78 g/l le 15 janvier 1966.

— La VS toujours à 140-142, l'anémie a été jusqu'à 7 g/100 ml.

— F.O. normal.

Des troubles électrocardiographiques à type de tachycardie sinusale et d'ischémie-lésion sous épicaudique, généralisée, mais surtout antéro-latérale,

alors que l'E.C.G. du 3 juin 1965 était normal, a fait évoquer une localisation cardiaque de sa myélomatose ?

L'immuno-électrophorèse (n° 12.416) :

- Sia ; cryo : absence.
- Importante $\searrow$ de la sérum albumine, des lipopoprotéines lentes et rapides.
- Importante $\nearrow$ de l' α_1 A globuline.
- Importante $\searrow$ de la γ A globuline.
- $\searrow$ de la γ M globuline.
- Très importante $\searrow$ des γ G normales.
- Présence de γ G globulines anormales de mobilité analogue à celle des β_2 . Il existe une seconde variété de paraprotéines analogue à celle des β_1 globulines (il s'agit vraisemblablement d'une protéine de Bence Jones.
- Les autres fractions sont normales.

Electrophorèse des urines :

- Pic étroit et net dans la région des β .
- Paraprotéinurie de type K.

Donc : Ig G myélome + chaînes légères K.

CAS N° 11

Monsieur NAU... Achille.

Découverte fortuite d'une maladie de Kahler à 77 ans, le 25 juin 1965 à propos d'une protéinurie, alors qu'il n'y a aucune douleur et aucune insuffisance rénale (quelques lombalgies et une légère bronchite avaient attiré l'attention de son médecin).

Première hospitalisation le 12 avril 1966, il avait une irido-cyclite depuis 48 heures avec infection bronchique fébrile (39 °4). P.A. : 16-9.

Examens complémentaires :

- VS : 153-156 ; urée : 0,63 g/l.
- Anémie normochrome à 8,25 g/100 ml.
- Protides 104 g avec pic β .

Traitement :

- Transfusions ; antibiotiques ; stérandryl.
- C'est un problème sanguin chez M. NAU... Achille.
- De nombreuses transfusions sont faites.

Le myélogramme a montré une prolifération lympho-monocytoïde, comme dans la maladie de Waldenström.

Le 10 décembre 1966, il a 7 g d'Hb avec VG à 0,95, urée 0,74 g/l et apparition de plasmocytes dans le sang périphérique 1 %.

Cliché thoracique :

- comblement du sinus gauche.

Le 21 janvier 1967, il a 5 % de blastes dans sa formule pour 2 400 G.B.

Apparition à cette époque d'une désorientation psychique et d'une dyspnée, et d'un syndrome cholériforme, peut-être responsable des troubles psychiques par hypo-électrolytémie.

Le 16 février 1967 :

- 11,2 g/100 ml et Hb ; 0,98 de VG ;
- et sur 3 000 G.B. : 2 % de plasmocytes et 1 % de plasmoblastes ;
- E.C.G. et F.O. normaux.

Evolution assez rapide sans syndrome douloureux net, ni d'insuffisance rénale caractérisée.

Problèmes hématologiques aux premiers plans.

Immuno-électrophorèse (n° 13.006) :

- Sia : négatif ; cryo : 0.
- Nette $\searrow$ de la sérum albumine.
- Importante $\searrow$ des lipoprotéines.
- Importante $\searrow$ de la γ A globuline.
- Très importante $\searrow$ des γ G normales.
- Présence de γ G pathologique de mobilité électrophorétique analogue à celle de β_2 globulines.

Conclusion : Paraprotéine de type Ig G.

CAS N° 12

Madame AR... Andrée, 67 ans, le 5 octobre 1966, lors de son entrée pour douleurs osseuses très vives dans les omoplates, les côtes, la colonne vertébrale depuis début juillet. Hématurie de 2 jours en septembre. Asthénie fièvre 37 °7-37 °9. Œdèmes des M.I., le reste de l'examen est normal. P.A. : 13 1/2-8.

Examens complémentaires : le 6 octobre 1966 ; VS : 127-137 ; urée : 0,70 g/l ; Hb : 11,40 g/l normochrome.

- 10 000 G.B. ; 76 poly neutro.
- Protéinurie 0,10 g/l non thermo soluble.
- Myélogramme : 58 % plasmocytes.

Radio : Crâne normal ; microlacunes sur les 2 omoplates et tête humérale droite.

- Ostéoporose marquée.
- Protides : 92 g/l.
- Ca : 130 mg/l ; pH : 35 ; pH Al. : 10 UK et A.

Traitement :

- Stérandryl.
- Alkeran : 3 compr./24 heures, puis 2, puis 1.
- Cortancyl : 30 mg/24 heures.

Le bilan est quasi normal.

Le 13 septembre 1968 : Succès indiscutable de l'alkéran.

Début 1969 : cette malade vit encore avec un bilan normal, mais les lésions osseuses progressent toujours malgré le melphalan.

CAS N° 13

Monsieur GOU... Marcel entre en Médecine à l'âge de 65 ans le 30 novembre 1965, avec un grand syndrome de désorientation temporo-spatiale et signes cérébelleux. Le lendemain il est dans un coma profond avec signes pyramidaux bilatéraux, sans signe de localisation, mais déshydratation intense et encombrement pulmonaire. Un bilan neurologique paraclinique est fait, en particulier des radiographies du crâne qui montrent des microlacunes. Cette constatation mène à la ponction sternale qui retrouve 53 % de plasmocytes. P.A. : 17-7 ; T° $\approx$ 37-38.

Par ailleurs, nous avons :

- VS : 115-118 ; urée : 1,10 g/l.
- Anémie à 10,65 g/100 ml ; UG à 0,92 ; 11 600 G.B. avec 80 % de poly neutro.
- Le F.O. est normal, de même que le L.C.R.

Nous avons su que depuis un mois il avait une infection bronchique qui traînait et c'est tout comme antécédents (pas de douleurs en particulier).

Décès le 10 décembre 1965.

Immuno-électrophorèse (n° 13 384) :

- Protides 74 g/l ; cryo : 0 ; Sia : négatif.

Electrophorèse en gelose $\searrow$ de la sérumalbumine et des γ globulines. Pic très important dans la région des $\alpha_2\beta_1$ globulines.

Immuno $\searrow$ importante de la serumalbumine, des lipoprotéines lentes et rapides.

- $\nearrow$ importante de l'haptoglobine.
- $\searrow$ de la siderophile.
- Très importante $\searrow$ de γ G normales.
- Présence d'une paraprotéine de type γ A de mobilité électrophorétique anormalement rapide.
- La γ M n'est pas $\nearrow$.
- Les autres fonctions sont normales.

Conclusion : Ig A myélome.

CAS N° 14

Monsieur DOL... Georges, 62 ans, entré en Médecine le 16 août 1966, souffre depuis un an de douleurs articulaires des mains et d'une « arthrose vertébrale diffuse ». Depuis deux mois il a des œdèmes des M.I. avec protéinurie

à 2 g/l et une azotémie à 0,50 g/l et troubles sensitifs subjectifs des éminences thenars et des deux loges antéro-externes des jambes.

L'examen nous apprend une T.A. à 14-9, une hépatomégalie, 2 travers de doigt ; pas de fièvre.

Les examens complémentaires sont peu évocateurs de myélome.

— VS : 4-13.

Radiographies :

— Crâne normal.

— Arthrose sans plus de la colonne.

— Mains et pieds : modifications arthrosiques.

— Urée : 0,27 g/l.

— Waler-rose et latex négatifs.

— Calcémie : 90 mg/l ; acide urique : 70 mg % ; protides : 62 g/l sans modification électrophorétique.

— Anémie légère à 11,25 g/l ; VG : 0,86 ; 5 700 G.B. ; 65 % de poly neutro ; albumine : 0,30 g/l ; F.O. : normal ; U.I.V. : normal ; clearance de l'urée normale.

— Albumosurie de BJ positive.

Myélogramme : 9 % de lymphocytes.

— Plasmocytes : 50 %.

L'immuno-électrophorèse (n° 15.051) :

— Sia et Cryo : 0.

— $\nearrow$ modérée de l'haptoglobine.

— $\searrow$ modérée de l'Ig M.

— Nette $\searrow$ de l'Ig A.

— Nette $\searrow$ des Ig G.

— Les autres protéines révélées par ces *immunosérums*, en particulier la β IA sont sensiblement normales.

— Pas de protéines anormales.

— Urines : BJ type K, 5 g/l ; thermo-soluble à pH 4,15 ; trace d'albumine ; pic étroit dans la région des β globulines. Chaînes légères sont uniquement de type K.

Ne sera retrouvée que la protéinurie thermo-précipitable à 56° et thermo-soluble à 100°, 3,60 g/l le 8 juin 1967.

En décembre 1966, l'existence de troubles digestifs fait arrêter l'endoxan qu'il prenait par voie buccale avec du stérandryl par voie musculaire.

En avril 1967, une dysphagie, une macroglossie avec aspect cartonné font envisager une biopsie qui confirme le diagnostic envisagé d'ankylose.

Le Rouge Congo est retenu après une heure 86 % de la quantité initiale.

Le bilan est toujours le même. Urée : 0,34 g/l le 23 mai 1967.

Puis fin juin 1967 : grand syndrome douloureux abdominal avec hyperthermie à 40°, exploré chirurgicalement le 2 juillet 1967. Il s'agissait d'une septicémie à colibacilles.

Depuis deux mois, ce malade était à 1 compr./24 heures de melphalan et stérandryl 50 mg/10 jours.

La spéticémie a été favorisée par l'aplasie médullaire : 3 500 G.B., puis 1 000 G.B. le 8 juillet 1967.

CAS N° 15

Monsieur COR... Antoine entre en Médecine le 17 août 1966 à l'âge de 70 ans, pour confirmer par les explorations complémentaires le diagnostic de maladie de Kahler. En effet, en janvier 1965, une infection bronchique est suivie peu de temps après de douleur lombaire, on lui découvre une albuminurie et une anémie, l'azotémie est normale.

Depuis juillet 1966 : Asthénie marquée et amaigrissement de 3-4 kg, avec légère pyrexie à 37 °8. Le pharmacien vérifie la thermosolubilité de cette albuminurie importante 20 g/l et découvre qu'il s'agit d'une albumosurie presque exclusive.

A l'entrée, le bilan est le suivant :

- Azotémie : 0,54 g/l ; anémie à 11,25 g/100 ml ; VG : 0,88 ; 4 700 G.B. ; 74 % poly neutro.
- VS : 42-88 ; protides : 81 g/l avec pic γ électrophorétique.
- Albumosurie presque pure à 10,50 g/l.
- 55 % de plasmocytes différenciés au myélogramme.
- Le F.O. est normal.

Les radiographies du crâne - colonne - bassin ne montrent qu'une ostéoporse banale (mais les côtes sont truffées de micro-lacunes.

L'immuno-électrophorèse (n° 15.041) :

- Nette $\nearrow$ de l' α 1 A globuline et de l' α_2 lipoprotéine lente.
- Nette $\searrow$ des Ig A et Ig M.
- Très importante $\searrow$ des Ig G normales.
- Présence d'Ig G anormales de migration lente.
- Présence de BJ circulante.

Donc : Ig G + BJ circulante type K.

Traitement :

- Stérandryl : 25 mg/2 jours.
- Endoxan : 200 mg/4 jours.

Le 28 mars 1967, il est réhospitalisé étant intolérant à l'endoxan et ayant des crises de plus en plus fréquentes de douleurs atroces.

Le bilan : Urée : 0,62 g/l, anémie normochrome à 9,4 g/100 ml.

Radio : Micro-lacunes sur les vertèbres - bassin - partie supérieure des fémurs - crâne normal - VS : 47-50.

Il est mis à androtardyl 100 mg/24 heures, puis toutes les semaines.

Il reviendra un mois plus tard, le 20 avril 1967, souffrant beaucoup, avec un état général qui s'altère.

Il est mis au melphalan 2 compr./24 heures.

La maladie évolue très rapidement sur tous les plans :

- 1) L'insuffisance rénale s'aggrave et il meurt le 24 mai 1967 en anurie, avec une azotémie à 1,48 g/l.
- 2) L'anémie est intense 8,1 g/100 ml à l'entrée le 24 avril 1967. 65 % de plasmocytes qui sont de caractère malin.
- 3) Une aplasie au melphalan, malgré l'arrêt à 2 500 G.B. et à 9,4 g/100 ml d'hémoglobine, jusqu'à 160 G.B. et malgré transfusions, corticoïdes, antibiotiques, androgènes, il meurt en hyperthermie à 40° et anurie.

CAS N° 16

Monsieur NIC... André a fait une tuberculose pulmonaire en 1947. Mais c'est en juin 1966 qu'il consulte le rhumatologue pour lombo-sciatique gauche avec lasègue à 60°. C'est en août, après l'avoir fait opérer d'un plastron appendiculaire, qu'il le fait hospitaliser pour élucider une protéinurie allant de 2 à 7 g/l et l'apparition soudaine d'un torticolis avec asthénie.

Il rentre donc le 18 août 1966 à l'âge de 46 ans en Médecine, la P.A. est à 13-6, T° 37,6°. L'examen est négatif, pas d'hépatosplénomégalie.

Examens complémentaires :

- VS : 25-58 ; urée : 0,40 g/l, mais une urée urinaire à 2 g/l et clearance 28 ml.
- Protides : 81 g/l avec pic étroit dans la région des β_2 à l'électrophorèse ; lipides : 9,85 g/l ; cholestérol : 1,62 g/l.
- Anémie à 10,65 g/100 ml normochrome ; 7 400 G.B. ; 78 % poly N. et 1 % de plasmocytes ; HLM normal.
- F.O. normal.
- Albuminurie : 5 ‰ sans albumosurie.
- U.I.V. normal ; séquelles d'infiltrat de la région auxiliaire moyenne gauche au CP.
- Myélogramme : 33 % de plasmocytes.

Immuno-électrophorèse (n° 15.102) :

- $\searrow$ des lipoprotéines lentes et rapides.
- $\searrow$ des Ig A et Ig G.
- Présence d'une paraprotéine de mobilité analogue à celle des β_2 .
- Les chaînes légères de cette paraprotéine sont de type K.

Une autre paraprotéine est décelée, de mobilité plus rapide dans la région des β_1 .

Les autres fractions sont normales.

Donc Ig G avec chaîne légère K ($\beta_1 + \beta_2 + K$).

Traitement :

— Stérandryl : 250 mg retard/5 jours.

— Endoxan : 60 grammes en un an.

Un nouveau bilan est fait en octobre 1967, alors que réapparaissent quelques douleurs.

Radio : crâne — plages arrondies à l'emporte-pièce des régions frontales et parétales.

Nombreuses micro-lacunes vertébrales : bassin, partie supérieure des fémurs, côtes.

Destruction du col de l'humérus à gauche.

Col huméral et diaphyse droite, nombreuses micro-lacunes.

— Hémoglobine : 13,5 g/100 ml ; VG : 1,03 ; urée : 0,53 g/l.

— VS : 13-20 ; albuminurie simple : 3 g/l ; protides : 63 g/l.

Le 8 novembre 1967, VS : 5-10 mn.

Traitement :

— Melphalan : 1 compr./24 heures.

— Stérandryl : 250 mg/semaine.

Il rentre à nouveau en Médecine le 7 février 1968 pour mourir le 4 mars 1968. Son myélome est devenu très évolutif, malgré le melphalan. Les douleurs vertébrales sont devenues très vives, l'état général s'est altéré au point qu'il devient grabataire, d'autant que très vite il constitue un syndrome de Brown-Séquard de niveau dorso-lombaire et qu'il existe une diarrhée avec douleurs abdominales et grand syndrome hémorragique avec hématuries et hémoptysie.

Bilan biologique sous traitement :

— VS : 110-140 ; anémie : 4,3 g/100 ml ; VG : 0,87 ; urée : 0,42 g/l ; 5 100 G.B. ; 46 % poly ; 22 % lympho ; 30 % de monocytes (nombreux noyaux nus) ; protides : 88 g/l ; pic électrophorétique.

— Myélogramme : 92 % de plasmocytes malins.

Le 26 février 1968 : plaquettes 50 000 ; Hb : 5,4 g/100 ml ; VG : 1,10 ; 9 800 G.B. ; 19 % de poly neutro ; 43 % de lymphocytes ; 10 % de moyens mono ; 2 % de monocytes ; 26 % de plasmocytes ; 5 % de blastes et de nombreux noyaux nus.

Donc maladie de Kahler authentique mais extrêmement maligne, surtout sur le plan sanguin. Véritable leucémie à plasmocytes.

CAS N° 17

Madame MAR... Marcelle a 66 ans lorsqu'elle rentre en Médecine le 17 janvier 1967. Elle se plaint depuis 5 à 6 ans de douleur du sacrum, puis de la colonne dorsale et de la charnière dorso-lombaire. Depuis deux mois, elle a une douleur tenace dans l'épaule droite.

Elle n'a pas d'antécédents pathologiques et l'examen clinique ne nous apprend rien.

Ce sont les examens complémentaires qui mettent à jour le diagnostic.

— VS : 63-102 ; urée : 0,72 g/l ; hémoglobine : 13,2 g/100 ml ; normochrome 6 000 G.B. ; 43 % poly neutro ; 3 % éosino ; 25 % lymphocytes ; 12 % de moyens mono ; 17 % de monocytes.

— Protides : 98 g/l avec pic γ électrophorétique.

— Calcémie : 99 mg/l ; phosphatase alcaline ; 6,5 unités K et A.

— Myélogramme : 15 % de lymphocytes ; 14,5 % de plasmocytes.

Radio :

— Hypominéralisation diffuse.

— Pas de protéinurie.

Immuno-électrophorèse (n° 16.073) :

— Réaction de sia positive ; cryoglobuline absence.

— $\searrow$ très modérée de l'Ig A globuline.

— Très importante $\searrow$ des Ig G normales.

— $\searrow$ modérée des lipoprotéines lente et rapide.

— Les autres fonctions sont normales.

— Présence d'Ig G anormales de mobilité analogue à celle des β_2 globulines.

Donc : Ig G myélome.

CAS N° 18

Madame GUE... Jeanne, 79 ans, le 12 juin 1967, lors de sa première hospitalisation pour anémie, insuffisance rénale avec protéinurie et douleurs lombaires basses et scapulaires.

La protéinurie existe depuis des années. Le diagnostic est d'emblée évoqué. L'examen n'apprend rien de plus.

T° 37° ; P.A. : 15-8.

— VS : 25-60 ; urée : 1,42 g/l ; anémie : 6,5 g/100 ml ; VG : 1,12 ; 4 100 G.B. ; 71 % poly neutro ; 8 % d'éosino.

Myélogramme :

— Lymphocytes : 15 % ; plasmocytes pathologiques : 75 % ; protides : 55 g/l sans pic électrophorétique.

— Protéinurie : 7 g/l non thermo-soluble.

Radio :

— Crâne banal.

— *Colonne dorso-lombaire et bassin* : ostéoporose assez marquée, de nombreux tassements des corps vertébraux. Pas de modification de la trame.

Traitement :

— Régime peu salé en restriction protidique à 30 g.

— Stérandryl : 100 retard/semaine ; transfusions.

Elle reviendra en août 1967, pour transfusion : anémie à 6,4 g/100 ml.

Immuno-électrophorèse (n° 17.205) :

- $\searrow$ des Ig A et Ig G normales.
- $\nearrow$ de l'haptoglobine.
- Les autres fractions sont normales.
- Présence d'une protéine de *BJ* circulante.

CAS N° 19

Monsieur GEN... Pierre a 55 ans lorsqu'il rentre en Médecine le 18 octobre 1967 pour des douleurs interscapulaires datant de 1963 et qui sont devenues violentes début août 1967. Il avait fait quelques crises épileptiques en 1952. C'est au cours d'une crise survenue contre toute attente (traitement alepsal dihydant) que début août 1967 sa douleur interscapulaire l'obligea à se coucher du fait de sa violence.

Hormis une douleur à la pression de D_4 avec radiculalgies à ce niveau, l'examen est négatif, il est apyrétique.

La P.A. est à 14-9.

La radio montre une fracture tassement de D_4 et c'est son diagnostic étiologique qui mènera au diagnostic de myélome. Une protéinurie non thermo-soluble 3 g/l est découverte.

L'U.I.V. a été faite sans incident, l'urée était à 0,41 g/l ; VS : 3-9 ; Hb : 13,3 g/100 ml ; normochrome : G.B. : 6 100 ; 84 % poly neutro ; protides : 61 g/l sans pic électrophorétique, mais le myélogramme trouve 44 % de plasmocytes pathologiques.

Devant l'envahissement médullaire, le diagnostic ne paraît faire de doute et, cependant, c'est la seule anomalie notable, l'immuno-électrophorèse n° 18.230 ne montre pas d'Ig G anormales.

Il existe :

- $\searrow$ des Ig A, Ig M et Ig G normales.
- Les autres fractions sont normales.

C'est le 27 novembre 1967 qu'il rentre pour des douleurs lombo-sacrées extrêmement vives, alors qu'il prend depuis 2 mois 2 compr./24 heures d'alkéran. La radio ne montre pas de lésions osseuses, le malade est grabataire. Pendant un mois où presque, tous les jours, il a une radiothérapie locale, en plus du melphalan.

Puis les douleurs disparaissent progressivement.

Le bilan est le même :

- Hb : 12,2 g/100 ml ; VG : 0,94.
- Protides : 60 g/l, sans pic électrophorétique.

Le 18 juin 1968 : Toujours sous melphalan 1-2 compr./24 heures, survient des douleurs costales gauches très violentes avec crise de toux au moment d'une infection bronchique.

Le bilan est alors :

- VS : 5,15 ; urée : 0,30 g/l ; protides : 52 g/l, toujours sans pic.
- Hb : 12,2 g/100 ml ; NG : 0,94 ; 6 200 G.B. ; 68 % poly neutro et 11 % éosino.
- Myélogramme : 35 % de plasmocytes.
- Protéinurie persistante.

La radio ne met pas en évidence de lésions osseuses caractéristiques. L'immuno-électrophorèse n° 19.667 est identique à celle n° 18.230. Mais les urines de 24 heures mettent en évidence une protéinurie à 0,13 g/l avec pic étroit électrophorétique dans la région des β^1 globulines.

Ce sont des chaînes légères uniquement de type λ .

Donc myélome à BJ type λ .

Début 1969, ce malade vit toujours en assez bon état général.

CAS N° 20

Madame NO... Fernande, née en 1889, a depuis longtemps une *maladie de Paget du tibia gauche*, mais si ce n'est quelques bronchites, cette malade est souvent considérée comme une psychique avec cancérophobie. Elle consulte beaucoup de médecins en 1963, en 1965 pour des extrasystoles, en novembre 1966 pour des douleurs thoraciques aiguës osseuses avec cœur rapide et irrégulier. L'examen est négatif, la P.A. à 16-8, il existe d'extrêmes douleurs à la palpation des côtes, une VS est à 8 mn et NFS : 3 700 000 ; VG : 1,01. ; électrophorèse normale.

Conclusion : Ostéoporose anabolisants.

C'est le 17 janvier 1967 qu'elle rentre en Médecine à l'âge de 68 ans. La malade est déshydratée, ne mange plus depuis trois jours, asthénie intense, amaigrissement de 15 kg depuis octobre 1966 et depuis 10 jours elle a un syndrome polyuro-poly-dysique et troubles de la conscience (semi-coma). Est alors envisagé le diagnostic d'encéphalopathie hypercalcémiant par hyperparathyroïdie ou métastase d'un cancer ostéophyle ou encore d'un myélome.

L'examen est négatif en dehors de la déshydratation, cependant une tachycardie sinusale à 120-130 : avec de nombreuses extrasystoles, sans troubles de la repolarisation, retiendront l'attention sans pouvoir l'expliquer.

Le bilan est le suivant à l'entrée :

- VS : 42-78 ; hémoglobine : 12,2 g/100 ; VG : 0,87 ; urée : 2,62 ‰ avec concentration urinaire de 13 g/l pour 300 ml ; calcémie 160 mg.
- Phosphore : 54 mg ; phosp. alcalines : 13 UK et A.

Le traitement comporte :

- Une rehydratation massive.
- Corticoïdes.
- Antibiotiques.
- Tetracemate disodique.

Le 21 janvier 1967, l'état de conscience est amélioré.

— La calcémie à 129 mg/l ; urée : 2,87 g/ avec concentration urinaire 15,60 g/l pour un volume de 1 500 cl.

Le 23 janvier 1967 :

— Urée : 1,88 g/l ; Ca : 114 mg.

On recherche alors l'étiologie :

— Protides : 55 g/l ; myélogramme : 94 % de plasmocytes pathologiques.

Le 28 janvier 1967 : la calcémie est à 100 mg, l'urée à 1 g/l.

Malheureusement l'état de conscience n'est pas revenu strictement normal, et la malade meurt le 1^{er} février 1967.

Il n'a pas été fait d'immuno-électrophorèse.

CAS N° 21

Monsieur PER... Lazare a 73 ans lorsqu'il rentre en Médecine le 29 juillet 1967 avec des douleurs lombaires basses depuis deux mois, une protéinurie à 1,20 g/l, une U.I.V. normale et une urée normale. L'état général est bon, ce sont surtout les douleurs qui sont intolérables. L'examen est négatif. P.A. : 14-8, pas de fièvre. E.C.G. normal.

Le bilan :

— VS : 22-40 ; urée : 0,69 g/l ; protides : 71 g/l avec pic γ électrophorétique ; hémoglobine : 8,3 g/100 ml ; VG : 0,98 ; 9 900 G.B. ; 67 % poly neutro.

— Myélogramme : 43 % de plasmocytes polymorphes ; 5 % de lymphocyte.

— Calcémie : 133 mg/l ; phosphore : 30 mg/l ; phosphatase alcaline : 23 UK et A.

— Albuminurie à 1,80 g/l, sans albumosurie.

Radio :

— Rares micro-lacunes crâniennes.

— Micro-lacunes des maxillaires inférieurs.

— côtes - extrémité supérieure des 2 humérus.

— Tassements D₁₂, L1, L4-L5 et L5-S1 pincé.

Traitement :

— Stérandryl : 25 mg/24 heures.

— Endoxan : 200 mg/24 heures.

— Cortancyl : 30 mg.

— E.D.T.A. : 2 flacons dans 250 mg/2 jours.

Le 5 août 1967 :

— Calcémie : 110 mg.

— Urée : 0,53 g/l.

Immuno-électrophorèse (n° 17.431) :

— Sia et cryo : 0.

— Nette $\nearrow$ de l'hépatoglobine.

- \ des Ig A, Ig M et Ig G normales.
- Ig G pathologiques de mobilité lente + seconde variété rapide (de BJ peut-être).

Donc : Ig G (+ BJ ?).

Il revient le 3 janvier 1968 ; grosse amélioration par l'endoxan portant sur :

- les douleurs qui ont disparu.
- le myélogramme qui est normal, 2 % de plasmocytes.
- les signes osseux sont inchangés.
- Protides : 72 g/l, sans pic électrophorétique.
- Urée à 0,35 g/l ; VS : 10-18 m.
- Calcémie à 100 mg ; 9,9 g/100 ml d'Hb ; VS : 0,96.

CAS N° 22

Monsieur LEM... Jean-Marie entre le 2 mai 1968 à l'âge de 69 ans.

Une pneumopathie fin avril 1968 a permis à son médecin de constater, après arrêt de l'antibiothérapie, que la fièvre persistait 37 °4-37 °8 et qu'il persistait une asthénie et une anorexie inhabituelle. Il avait déjà eu une pneumopathie en janvier 1968, mais il n'avait plus de signes pulmonaires, la P.A. étant à 11 l/2-7 et son médecin découvre une protéinurie à 0,30 g/l.

A l'entrée, la VS oriente le diagnostic, elle est à 150-153, il a, de plus, perdu en 10 jours, 1 kg.

- Urée : 0,37 g/l ; 7,5 g/100 ml d'Hb ; VG : 0,96.
- 16 200 G.B. ; 64 % poly neutro.
- Protides : 98 g/l ; calcémie : 98 mg/l.

Myélogramme :

- 67 % plasmocytes ; lymphocytes : 9,5 %.
- Pas de protéinurie retrouvées.

CP : Aspect réticulé des bases.

Radio :

- Pas de lacunes ou de décalcifications appréciables.

Traitement :

- Endoxan : 4 comprimés/24 heures.

Le 1^{er} juillet, après deux mois de traitement :

- Urée : 0,59 g/l ; VS : 44-89 ; 7,2 g/100 ml d'Hb ; VG : 1,02.
 - 13 900 G.B. ; 51 % poly neutro ; 14 % d'éosino.
- C'est une forme surtout anémique.

CAS N° 23

Monsieur SIM... Gaston, à l'âge de 59 ans, a un accident de voiture le 9 mars 1968, et il est hospitalisé en Chirurgie pour fracture supra condylienne du fémur droit.

Il était à cette époque légèrement fébrile 37 °6-38 °2 sans protéinurie, mais urée 0,57 g/l, Hb 13,2 g/100 ml, 14 800 G.B., 83 % poly neutro. La VS n'a pas été faite et la radio montrait une fracture sur un os ostéoporotique. La fracture traitée, s'est normalement consolidée.

C'est le 30 mai 1968 qu'il revient en Médecine, car il a des douleurs des lombes et du bassin. L'état général s'est de plus altéré : Asthénie, anorexie, amaigrissement de 4-5 kg depuis son accident. L'examen est négatif, il est apyrétique, seule la P.A. est à 22-13.

La radio montre :

- Affaissement de L¹.
- Petites lacunes : partie supérieure de l'humérus droit ; nombreuses côtes ; ailes iliaques ; parties supérieures des fémurs.
- Destruction de la branche ischio pubienne G.
- Crâne normal.
- Le cal du 1/3 inférieur du fémur D est normal.
- VS ; 33-66 ; urée : 0,54 g/l ; Hb : 10,2 g/100 ml ; VG : 0,95.
- 7 800 G.B. ; 52 % poly neuro ; 5 % éosino.
- Protides : 60 g/l sans pic électrophorétique.
- Myélogramme : 7 % lympho ; 4,5 % plasmocytes.

Traitement :

- Alkérán : 1 compr./24 heures.
- Stérandryl : 25 mg/24 heures.

Le 16 août 1968, il revient après 2 mois de traitement par le Melphalan, les douleurs ne sont pas enlevées. Tous les os sont atteints, le bilan est désastreux.

- Urée : 0,94 g/l ; VS : 145-170 ; Hb : 4,1 g/100 ml, normochrome.
- 2 300 G.B. ; 170 000 plaquettes.

Maladie d'évolution rapide ; pas d'action du Melphalan.

Mis sous Endoxan, ce malade vit encore en 1969.

CAS N° 24

Monsieur BOUR... René rentre en Médecine le 11 mars 1968 à l'âge de 66 ans, pour transfusions, son médecin traitant ayant déjà fait le diagnostic de myélome évoqué par des douleurs thoraciques depuis 18 mois.

Le bilan était parlant :

- VS : 133-144 ; anémie : 2 850 000 ; 58 % plasmocytes dans la moelle, présence d'une protéinurie non thermo-soluble à 0,50 g/l.

C'est un goutteux ancien — acide urique 106 mg/l.

La radio montrait des altérations des corps de D₆ et L₁.

Les douleurs étaient intolérables, et une pneumopathie était encore venue altérer l'état général déficient le rendant grabataire.

Fièvre à 40 ° à l'entrée P.A. = 19-11.

Les antibiotiques eurent facilement raison de sa pneumopathie, le bilan était le suivant :

- Urée : 1,16 g/l ; protides : 100 g/l avec pic électrophorétique.
- Hb : 8,5 g/100 ml ; VG : 1,01 ; 27 000 G.B. ; 97 % poly neutro.
- Ca : 104 mg/l ; ph. : 52,6 g/l ; ph. alc. : 6 UK et A.
- 211 000 plaquettes.
- Protéinurie non thermo-soluble : 2 g/l.
- Plasmocytose médullaire : 58 % + 6 % de lympho.

Radio :

- Crâne et membres : R.A.S.
- Poumons : Plages basales internes droites.

Traitement :

- Alkérán : 2 compr./24 heures puis 1 compr./24 heures.
- Cortancyl : 40 mg.
- Glosso-stérandryl : 3 compr./24 heures.
- Culot globulaire.
- Antibiotiques.
- Codéïne.

L'examen clinique d'entrée était négatif sur le plan sanguin, on ne retrouvait qu'un amaigrissement, une toux, avec dyspnée et une angine expliquant sa fièvre.

Le 22 avril 1968, il revient très asthénique et fébrile 38 °5. Il avait reçu trop de Melphalan 2 compr./24 heures, soit 88 mg en 22 jours, d'où une chute des G.B. à 620/mm³ qui fut transitoire.

Le 9 mai 1968 il a brutalement une paralysie du S.P.E. gauche avec step-page et sa scoliose à convexité G et cyphose haute dorsale s'accroît.

L'E.C.G. est normal ; VS : 45-50 ; Urée : 0,51 g/l.

L'immuno électrophorèse (n° 19.037) :

- Sia + Cryo = O.
- \ modérée des lipoprotéines rapides.
- Nette / des IA et de l'haptoglobine.
- \ des Ig A et Ig G normales.
- L'Ig M n'est pas /.
- Présence d'Ig G de mobilité lente.

Les autres fractions sont normales, la β_1 A en particulier. Donc Ig G myélome.

Le 1^{er} août 1968, l'anémie est intense 1 800 000 sans leucopénie.

- Alkérán : 3 compr./semaine.

Poumons : lésions fibreuses à droite et à gauche.

Amyotrophie en regard de la paralysie du S.P.E. gauche.

Début 1969, le malade vit encore.

CAS N° 25

Madame LEL... Marie-Antoinette a 69 ans lors de son entrée en Médecine le 4 décembre 1967.

Elle est asthénique et anorexique depuis plus d'un mois et c'est un malaise avec perte de connaissance qui motive son entrée. La malade est extrêmement pâle avec souffle systolique aortique anémique. Elle se plaint de régurgitations fréquentes, les R.O.T. sont très vifs aux M.I., l'abdomen est normal.

La T.A. est à 18-9 ; fébricule 37 °5-38 °.

— La VS est à 40-75 ; urée : 0,86 g/l ; anémie intense : 3 g/100 ml.
VG : 0,85.

— 3 600 G.B. ; 92 % poly neutro.

C'est la recherche des causes de cette anémie qui va faire errer le diagnostic de Kahler — en effet :

La radio de l'estomac découvre une volumineuse hernie hiatale avec reflux permanent.

CP : lésions de sclérose du champ pulmonaire droit avec rétraction pariétale.

Traitement :

— Transfusions.

— Primpéran.

Elle revient le 4 mars 1968 très asthénique ;

— une cyphose dorsale non douloureuse.

— un œdème important de la jambe droite.

— une fièvre à 38 °2.

— une légère hépatomégalie.

Font pratiquer un myélogramme à la recherche d'une autre cause. Prolifération plasmocytaire de 17 %.

— Urée : 0,43 g/l ; plaquettes : 217 000.

— Hb : 7,1 g/100 ml ; VG : 0,75 ; 5 700 G.B. ; 79 % poly neutro.

— Protéines : 0,50 g/l, non thermo-soluble.

— Fer sérique : 0,64 mg/l.

— Protides : 65 g/l avec pic β_2 .

Radio : géode suscotyloïdienne gauche.

— tibia gauche.

— les 2 os de l'avant bras gauche.

Le 16 mai 1968 :

Thrombose artérielle de la jambe droite brutale.

Mis sous :

— Calciparine.

— Orgabolin : 4 compr./24 heures.

Immuno-électrophorèse (n° 19.193) :

- Sia et cryo : 0.
 - ∇ modérée des Ig G normales.
 - Présence d'Ig G pathologiques de mobilité β_2 .
Les autres fractions, en particulier Ig A et Ig M sont normales.
- Donc : Ig G myélome.

CAS N° 26

Monsieur BES... Pierre a 55 ans lorsqu'il entre en Médecine le 6 mai 1968.

Il a des lombalgies fréquentes, mais depuis deux mois il se plaint de douleurs osseuses nocturnes lombaires avec radiculalgies de type L₄. La P.A. est à 17-10 et l'examen est négatif hormis une diminution de force des quadriceps et une abolition des rotuliens.

Température entre 37° et 37,9°.

- Hb : 10,2 g/100 mg ; VG : 0,98 ; 2 400 G.B. ; 66 % poly neutro.
- Plaquettes : 164 000 ; Ca : 100 mg ; Ph. alc. : 9,5 K et A.
- Protides : 95 g/l avec dôme β_2 à l'électrophorèse.
- VS : 25-60 ; urée : 0,55 g/l.
- Albuminurie : 0,70 g/l, non thermo-soluble.
- 55 % de plasmocytose médullaire.
- Destruction partielle de L₄-L₅ ostéoporose discrète.

Radio :

- F.O. normal.

Traitement :

- Nilevar : 8 compr./24 heures.
- Melphalan : 1 compr./24 heures.

Il revient le 9 août 1968 : Il ne se plaint plus que de lombalgies, mais la VS 125-130 mn.

- 38 % de plasmocytose médullaire.
- Urée : 0,47 g/l.
- Anémie : Hb : 7,5 g/100 ml ; 0,95 de VG.
- Protéinurie non thermo-soluble : 1,35 g/l.

Radio :

- Hypominéralisation osseuse diffuse.
- Images lacunaires sur les épineuses lombaires et à hauteur de la ceinture pelvienne.

Le 8 août 1968 : il est plus asthénique, mais biologiquement 18 % de plasmocytose médullaire.

- Anémie : Hb : 9 g/100 ml ; VG : 1 ; 3 800 G.B. ; 59 % poly.

Il est à 3 compr. d'Alkérane/semaine.

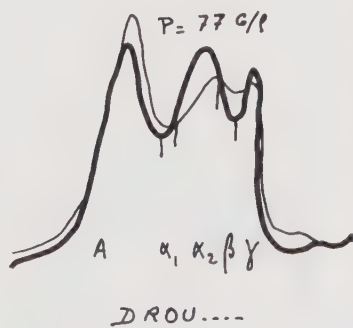
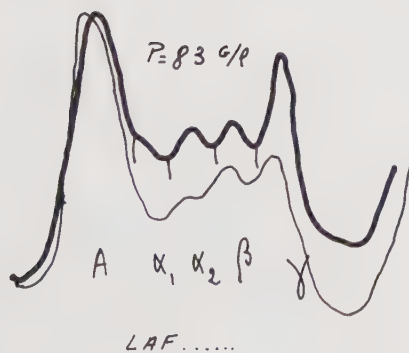
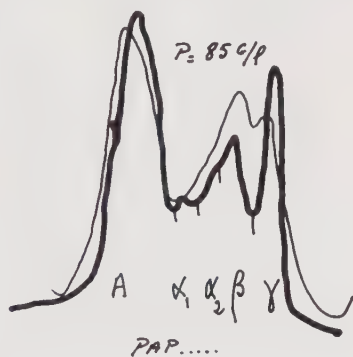
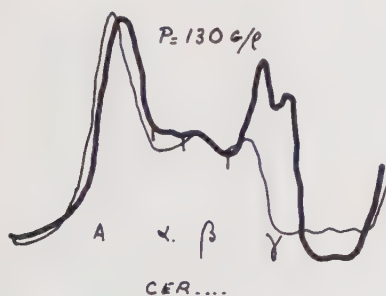
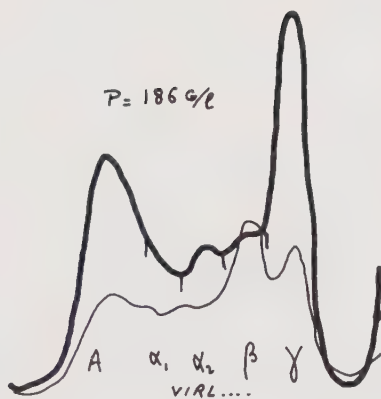
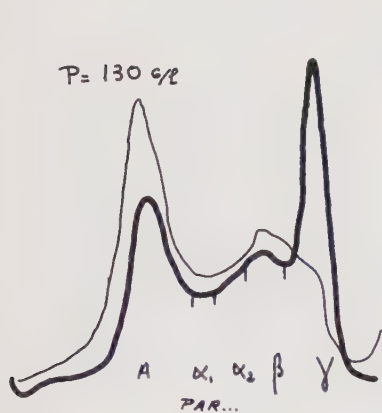
L'immuno-électrophorèse (n° 19.490) montre :

- Réaction de Sia : +, cryo : absence.
- $\searrow$ des lipoprotéines lentes et rapides.
- $\searrow$ des Ig A et Ig G normales.
- Présence d'Ig G pathologiques analogue à la mobilité des β_2 .
- Ig M non augmentée.

Donc : Ig G myélome.

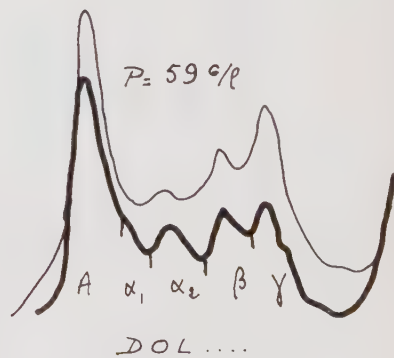
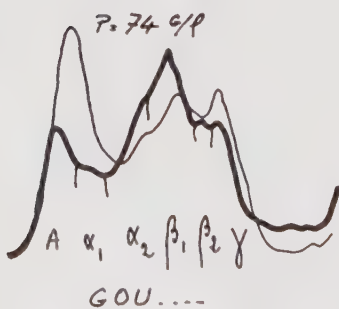
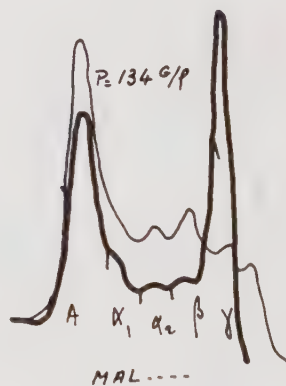
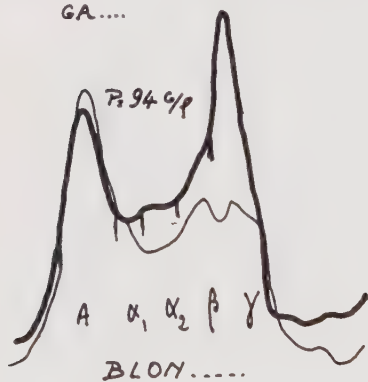
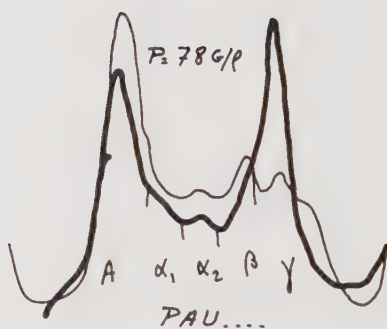
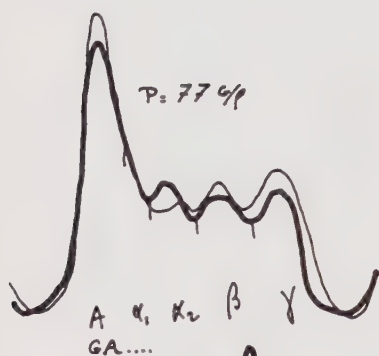
Début 1969 ce malade vivait encore.

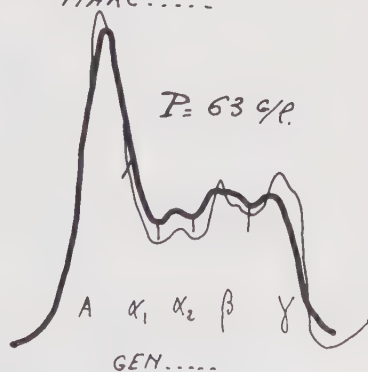
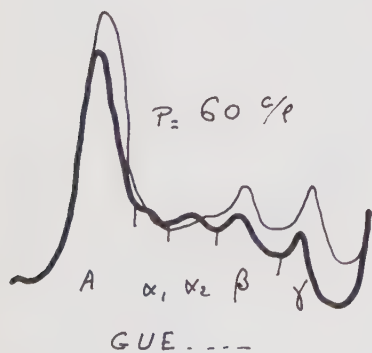
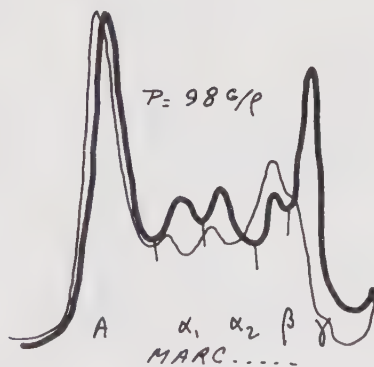
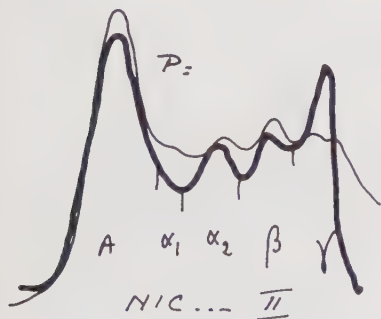
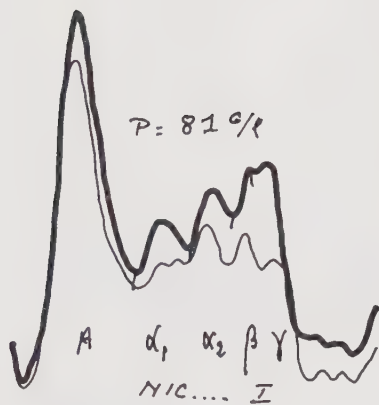
Donc : Ig G myélome.

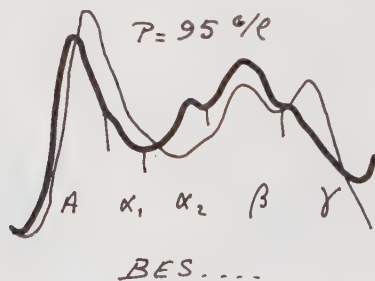
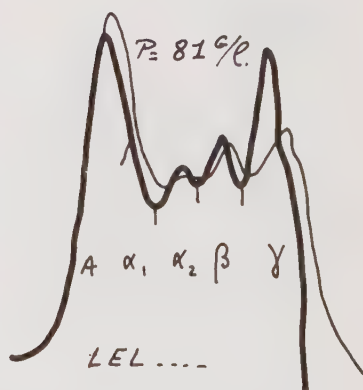
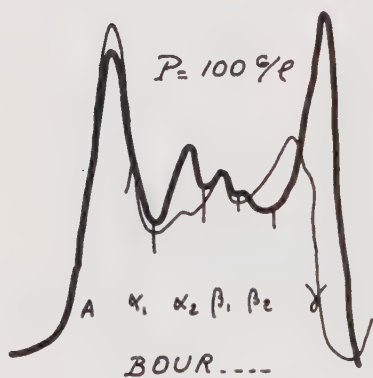
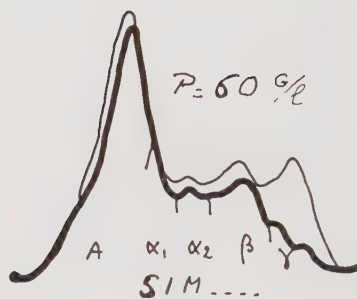
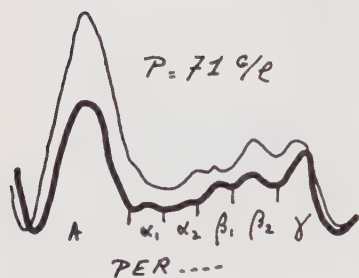


— : MALADE
 — : TÊMOIN

$P = \text{PROTIDÉMIE}$







CHAPITRE II

DISCUSSION

I. - MYELOME EN GENERAL

Les observations de myélome que nous venons d'exposer sont toutes à replacer dans le cadre général de la maladie myélomateuse en général, ce ne sont pas des myélomes atypiques, cependant quelques particularités retiendront l'attention dans la suite de la discussion.

Le myélome multiple est en effet une maladie aux aspects polymorphes ; c'est tantôt une tumeur d'allure bénigne qui se révélera être de nature myélomateuse, tantôt au contraire, c'est une explosion, maligne disséminée, qui fera d'emblée envisager le myélome, après la clinique et la biologie.

La plupart des auteurs anglais [6] ont une égale distribution hommes et femmes ; ici nous avons : 14 hommes et 12 femmes.

En France, il semble que la proportion de 70 % d'hommes contre 30 % de femmes, soit admise, l'âge de découverte se situant entre 50 et 60 ans ; nous avons 16 cas sur 26 entre 60 et 70 ans compris.

Les signes révélateurs sont la plupart du temps des manifestations douloureuses, soit osseuses généralisées ou localisées, soit de type mixte osseuses et radiculaires unilatérales ou bilatérales

TABLEAU II

	Temp.	P.A	Hb.	V.G.	Urée sang.	Protéi- nurie	Fractures spontanées	Tumeurs osseuses
1	38°	17½-9	9,5g/l	1,02	1,10 g/l	5,25 g/°°		Microgéodes généralisés
2	38°	22-12	8g/100 ml	1	0,90	6 g/l	Tassements D6 D10 D11 L1	Crâne, cubitus G Radius D, Tibia G
3	37°	16-9	10,2	1,03	0,27	0	Hypominéralisation diffuse Tassements antérieurs des corps de D12 et L1 discrets Ostéoporose ++	Géodes
4	37°8	16-9	10,65	1,14	0,51	0,10g/l	Ostéoporose diffuse Trame normal	
5	37°	19-9	11 g/l	1	0,64	0	Petit effacement de D9 Tuméfaction sternale	
6	38°8	15-8	9,15	0,98	0,90	6,50g/l	Affaïssement corps D11 D12 côtes, partiel de L1 L2 D6 D7 D8	
7	37°9	18-6	11,70	1	0,20 g/l	0	Tassements cunéiformes de D7 D5	
8	38°	19-9	5,85	1,09	1,62	4,50g/l		
9	38°2	16-9	8,10	1,07	1,30	9,60g/l		
10	38°5 40°	13-8	6	1	0,90	0,50	D11 L1 L4 Ostéoporose diffuse et intense	Microgéodes fémurs, crâne
11	39°4	16-9	8,25	1	0,63			Microgéodes crâniennes
12	37°7 37°9	13½-8	11,40	1	0,70		Micro lacunes 2 omoplates Tête humérale droite Ostéoporose marquée	
13	37-38°	17-7	10,65	0,92	1,10		Micro lacunes crâniennes	
14	37°	14-9	11,25	0,86	0,27	0,30		
15	37°8	17-8	11,25	0,88	0,54	20 g/l	Ostéoporose	Micro lacunes des côtes
16	37°6	13-6	10,65	1	0,40	5 g/l		Microgéodes bassin, crâne, fémur, vertèbres côtes
17	37°	14-8	13,2	1	0,72	0	Hypominéralisation diffuse	
18	37°	15-8	6,5	1,12	1,42	7 g/l	Ostéoporose avec nombreux tassements	
19	37°	14-9	13,3	1	0,41	3 g/l	Tassement de D4	
20	37°	16-8	12,2	0,87	2,62			
21	37°	14-8	8,3	0,98	0,69	1,20	Pinc. D 12 L1 L4 L5 S1	Micro lacunes maxillaires crâne, côtes humérus sup.
22	37°4- 37°8	11½-7	7,5	0,96	0,37	0,30 g/l	Pas de signes osseux	
23	37°6- 38°2	22-13	13,2	0,95	0,57		Fractures supra condylienne droite	
24	40°	19-11	8,5	1,01	1,16	2 g/l	D6 - L1	
25	37°5- 38°	18-9	3 g/l	0,85	0,86	0,50		Géodes sus cotyloïdiennes gauches, tibia gauche, 2 os de l'avant-bras G
26	37°2 37°9	17-10	10,2	0,98	0,55	0,70	Ostéoporose Destruction partielle L4 L5	

(obs. n° 1, 2, 4, 7, 12, 14 [douleurs articulaires], 16, 17, 19, 20, 21, 23, 24, 26), 14 malades sur 26, plus de la moitié des cas, consultent pour des douleurs.

L'altération de l'état général n'est pas toujours de mise. On considère qu'il fait partie des signes révélateurs dans 15 à 20 % des cas. Il en fait partie dans les observations 1, 6, 8, 9, 15, soit 19 % des cas.

Les troubles évoquant une insuffisance rénale, semblent être révélateurs dans environ 10 % des cas. Nous n'avons que la seule observation n° 18. L'observation n° 11 n'a uniquement qu'une protéinurie sans insuffisance rénale et l'observation n° 14 a une insuffisance rénale mais faisant partie d'un myélome avec amylose, ce qui pose d'autres problèmes que nous verrons par la suite.

Dans les autres circonstances de découverte, une place prioritaire doit être donnée aux infections broncho-pulmonaires à répétition, d'ailleurs remarquablement sensibles à quelques millions de pénicilline (obs. n° 5, 6, 8, 9, 10, 11, 22, soit 7/26).

Le syndrome hémorragique est peu fréquent (obs. n° 1, hématuries, 9 quelques hémoptysies, 25 en rapport avec une hernie hiatale), il est à remarquer que ces 3 observations qui sont des IgG myélomes pour les 1 et 25 et IgA pour le 9 avec pic électro-phorétique, ont une protidémie très élevée ; obs. n° 1 = 130 g/l ; n° 9 : 94 g/l ; n° 25 = 81 g/l.

Dans l'observation n° 13, nous assistons à un syndrome neurologique central avec atteinte cérébelleuse sans hypertension intracranienne, il est probable que ce malade arrivait au terme de l'évolution d'un myélome non connu, mais à symptomatologie discrète puisque le début fut assez brutal avec désorientation temporo-spatiale.

Il est à remarquer que dans les signes généraux, la fièvre est discrète mais constante, mis à part bien sûr les cas d'infections pulmonaires ; la courbe thermique est souvent assez linéaire aux alentours de 37°6 - 37°8.

Parmi les examens complémentaires, l'hémogramme a une importance considérable, non seulement pour objectiver une ané-

mie souvent discrète, mais c'est par cet examen que l'on peut envisager un pronostic.

En effet, d'après CARBONE, KELLERHOUSE, GEHAN [6], les facteurs de mauvais pronostic sont fonction de l'hémoglobinémie, l'azotémie et la calcémie ($Hb < 9$ g/100 ml, azotémie > 3 g/l, Calcémie > 120 mg/l).

La différence entre myélome plasmocytaire diffus et leucose à plasmocyte n'est pas grande et le cadre nosologique est actuellement le même. En effet, soit d'emblée les signes hématologiques sont au premier plan, mais il existe des signes osseux et des signes rénaux, soit au cours de l'évolution d'un myélome diffus avec signes osseux et rénaux, on assiste au passage d'éléments plasmocytaires dans le sang périphérique. Généralement dans la leucose à plasmocyte, on assiste à des signes d'atteinte du système réticulo-endothélial (hépatosplénomégalie et adénomégalie), donnant un caractère plus leucosique à cet authentique myélome. Toute les formes peuvent se voir entre la leucose presque isolée et le myélome avec passage plasmocytaire sanguin. Une hyperleucocytose est de règle, la forme aplasique est très rare, mais les plasmocytes sanguins ont les mêmes caractères que dans le myélome multiple.

L'envahissement médullaire est massif cependant. L'amylose se rencontre dans les leucoses à plasmocytes. L'hyperprotidémie avec pic globulinique ne se différencie aucunement des autres myélomes.

L'apparition de plasmocytes dans le sang périphérique, dans l'évolution d'un myélome multiple est un facteur de très mauvais pronostic et la thérapeutique est souvent inefficace (obs. n° 16) [19].

Il existe un certain rapport entre la durée d'évolution et l'intensité des douleurs, voire cette malade de 43 ans atteinte d'un myélome avec VS très accélérée et protéinurie de BJ dès le début massive, mais avec peu de douleurs et dont l'évolution a duré 5 ans et demi.

L'évolution étant souvent inattendue sous traitement, les critères d'efficacité du traitement sont difficiles à mettre en évidence,

les signes subjectifs, douleurs, fièvre, état général sont souvent les premiers améliorés, mais par n'importe quelle thérapeutique du myélome.

Les examens biologiques, VS, protidémies, myélogramme, reflètent plus fidèlement l'activité thérapeutique, mais nous verrons au chapitre « Traitements » que, malgré la normalisation des examens biologiques, les signes osseux dans l'action actuelle des médicaments, ne regressent jamais et ont toujours tendance à évoluer.

Il semble que les radiographies osseuses soient le meilleur examen complémentaire pour juger de l'évolutivité du myélome qui reste une maladie des os.

II. - HISTO-CYTOLOGIE

La difficulté majeure de l'histologie du myélome ne réside nullement dans la description des différents types de cellules rencontrées dans le myélome, ni de savoir sa structure intime en microscopie électronique, mais au contraire d'être assuré que ces dites cellules sont effectivement productrices des paraprotéines retrouvées à l'immuno électrophorèse du sérum.

Le myélogramme à la recherche d'une plasmocytose médullaire est une condition nécessaire au diagnostic de myélome, mais non suffisante. En effet, s'il existe des signes osseux et une immunoglobuline pathologique, pour affirmer le diagnostic de myélome, il faut au moins 20 % de lymphocytes naturels dans la moelle ou moins de 20 % de plasmocytes présentant des caractères de malignité.

BESSIS classe en trois types les formes cytologiques des plasmocytomes, chaque type ayant un aspect très monomorphe des cellules, le type 1 est le plasmocytome mur avec des cellules plasmocytaires normales ; ces cellules peuvent contenir de nombreux corps d'inclusions cytoplasmiques (corps de Russel). Si la cellule est envahie de ces corps de Russel, elle ressemble à une

mure et porte le nom de cellules de Mott. Le myélome à cellule de Mott est exceptionnel, le type II est le plasmoblastome, nous verrons plus loin le caractère jeune des cellules malignes plasmocytaires.

Le type III est le réticulo-sarcome plasmocytaire.

Il est à remarquer qu'à côté de ces cellules plasmocytaires malignes, peut exister en nombre moindre, des cellules réticulo-lymphoïdes ou histio-monocytaires. Dans notre observation n° 11, nous remarquerons que l'infiltration médullaire est uniquement lympho-monocytaire et que, dans bon nombre des autres observations, la lymphocytose médullaire est souvent augmentée et parfois aux alentours de 15 % (obs. n° 4, 17, 18).

En microscopie électronique, le type cancéreux des plasmocytes typiques se reconnaît par l'asynchronisme et l'anarchie du développement nucléo-cytoplasmique et par la présence de plusieurs clones de cellules arrêtés à un stade variable de la maturation ; il existe par ailleurs un certain pourcentage de plasmocytes d'un type particulier : plasmocytes à ergastoplasme dilaté (plasmocytes flammés), cellule de Mott, cellules à corps de Golgi très développées, cellules avec des vacuoles nucléaires, les vacuoles ou corps d'inclusions nucléaires ont été dans la moelle osseuse reconnus à la coloration de GIEMSA. Leur PAS positif est due au pourcentage d'hexose de leur molécule et représente l'élaboration nucléaire de glycoprotéine.

Mais la corrélation entre cellules et paraprotéines n'est pas encore possible à ce stade, cependant des myélomes Ig A ont un important pourcentage de cellules flammées (ergostoplasme dilaté) contenant une substance amorphe grise. A l'extrême le noyau est picnotic et la cellule est remplie de cette substance ; la paroi des sacs qui l'enferme est très amincie, mais bien que fréquent dans les Ig A myélome, les cellules flammées n'en sont nullement spécifiques.

Le noyau peut contenir un ou deux nucléoles souvent volumineux, mais aussi les corps d'inclusions nucléaires et parfois des structures fibrillaires.

Il reste que ce sont les mitochondries les premiers organites frappés par le processus pathologique.

Les études à l'immunofluorescence ont permis de montrer que jamais un plasmocyte ne sécrétait deux paraprotéines à la fois. Or il arrive que plusieurs immunoglobulines pathologiques soient retrouvées dans le sérum, il s'agit alors toujours de deux ou de plusieurs clones cellulaires sécrétant chacun un type d'immunoglobulines.

Qu'est-ce qui permet à une cellule ou à un clone de cellules de sécréter une immunoglobuline plutôt qu'une autre ?

Il semble que des altérations chromosomiques soient en cause, sans pouvoir établir une relation de cause à effet. Les altérations chromosomiques étudiées sur culture de leucocyte et sur ponction de moelle sans culture, semblent se localiser sur quelques groupes de chromosomes et, fait surprenant, ce sont les mêmes aberrations chromosomiales que celles décrites dans les leucoses aiguës.

Nous verrons au chapitre « Aspects immunologiques » comment avec certitude, il peut actuellement être démontré que la globuline immunologiquement anormale est une sécrétion des cellules plasmocytaires malignes par les phénomènes d'immunocyto-adhérence.

III. - ASPECTS IMMUNOLOGIQUES

C'est un chapitre d'actualité qui n'est encore pas terminé et qui risque d'aboutir sur la compréhension de la véritable physiopathologie du myélome.

1) Les immunoglobulines myélomateuses.

Les immunoglobulines normales sont des globulines sériques ayant des propriétés anticorps. Ce terme a été élargi aux protéines sériques ou urinaires ayant une structure comparable aux immunoglobulines normales.

Ce qui les caractérise, c'est leur hétérogénéité. Il y a actuellement 5 familles d'immunoglobulines dans le sérum humain normal :

$\text{Ig A} = \gamma \text{ G} - 7 \text{ S}$

$\text{Ig A} = \beta_2 \text{ A}$

$\text{Ig M} = \beta_2 \text{ M} - 19 \text{ S}$

Ig D

Ig E

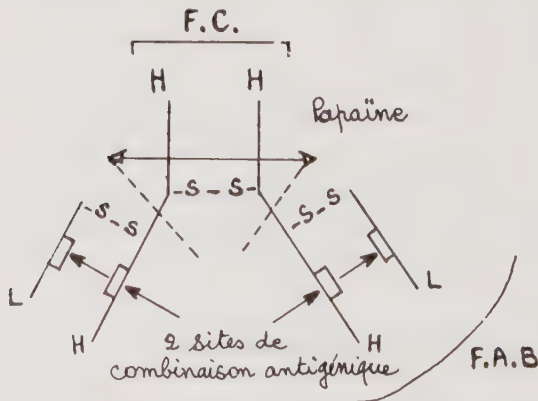
Les Ig G globulines comprennent 4 chaînes polypeptidiques :

- deux chaînes lourdes reliées entre elles par un ou deux ponts disulfure ;
- deux chaînes légères reliées aux chaînes lourdes par un pont disulfure.

Cette molécule formée est bivalente, c'est-à-dire a deux sites de réaction avec l'antigène.

En faisant agir sur cette molécule divers produits, on arrive à scinder la molécule.

La protéolyse enzymatique par la papaine par exemple, scinde la molécule en 3 fragments ($\text{F}_c + 2 \text{ F ab}$).



Les deux fragments Fab possèdent l'activité anticorps et le fragment Fc possède de nombreuses activités biologiques.

Ce schéma est également valable pour les autres immunoglobulines.

Il existe une spécificité antigénique des chaînes lourdes (γ , α , μ , δ , ϵ) et pour les chaînes légères deux types antigéniques (κ et λ).

Il existe également des groupes de spécificité génique Gm et IN V.

Gm caractérise les chaînes γ des Ig G.

IN V se trouve uniquement sur les chaînes légères K.

On appelle paraprotéine une protéine qui donne un pic étroit après migration électrophorétique.

2) Les paraprotéines sont-elles un produit des plasmocytes ?

Actuellement beaucoup d'arguments tendent à affirmer cette hypothèse.

La microscopie électronique montrait un ergastoplasme très développé des plasmocytes.

Le phénomène d'immuno-cyto-adhérence permet de comprendre que les cellules immunologiquement compétentes secrètent une immunoglobuline, mais après stimulation antigénique.

Les souris nouvelles nées ne produisent pas le phénomène d'immuno-cyto-adhérence (des hématies homme-pigeon-mouton).

Nous pouvons donc dire avec certitude que les plasmocytes secrètent les paraprotéines dans le myélome multiple, en ajoutant qu'un plasmocyte ne secrète qu'une paraprotéine et une seule espèce de chaîne légère, mais pas les deux à la fois.

3) Les protéines myélomateuses sont-elles anormales ?

Nous pouvons donc avoir deux grands types de protéines myélomateuses, les Ig A et les Ig G avec ou sans protéine de BJ, et la protéine de BJ seule.

Les étapes du diagnostic à partir de la découverte d'une paraprotéine vont être en premier lieu d'identifier cette paraprotéine

et d'affirmer la dysglobulinémie monoclonale, deuxièmement le seul fait de sa découverte, soit dans le sérum et les urines, soit uniquement dans le sérum, soit uniquement dans les urines mais avec hypogammaglobulinémie (c'est-à-dire qu'elle soit bien monoclonale) ne permettra pas d'affirmer qu'il y a myélome multiple car elle n'est pas pathognomique du myélome.

L'identification de la paraprotéine comporte plusieurs étapes. Premièrement l'électrophorèse simple sur papier qui montre une bande étroite et homogène. Ensuite l'immuno-électrophorèse fait comparativement avec un sérum humain normal à l'aide d'anti-sérum humain total et anti Ig G et Ig A immuno-électrophorèse des urines du malade avec un anti-sérum total et une immuno-électrophorèse avec le sérum du malade traité au chlorhydrate de cystéine selon la technique de BURTON avec du sérum anti Ig M.

La troisième étape comporte l'électrophorèse en gel d'amidon avec le sérum et les urines concentrées du malade, l'Ig M reste dans la gouttière, l'Ig A est hétérogène et anodique et micro-hétérogène, la PBJ est homogène très loin du côté anodique.

La quatrième étape est l'immunodiffusion radiale de MANCINI pour mesurer quantitativement le déficit en immunoglobulines associé à la dysglobulinémie. L'examen sera ensuite complété par le test de SIA et la recherche de cryo ou de pyroglobulines.

La protéine de BJ est de type K ou L, fragment protéique assez homogène en gel d'amidon, sauf dans les cas de polymérisation. Il existe des sérums anti-chaîne légère K ou L pour les mettre en évidence. Cependant dans certains cas et apportant une preuve supplémentaire de l'unicité des protéines myélomateuses, la protéine de BJ n'est autre qu'une glycoprotéine formée par deux polypeptides reliés par un pont disulfure de constante 3,5 S, et qui présente d'étroite analogie avec le fragment Fc de la paraprotéine.

Afin de prouver que ces paraprotéines sont en fait des immunoglobulines normales, que l'on trouve dans un sérum normal mais en très petite quantité, des réactions antigène-anticorps de neutralisation par de grandes quantités d'immunoglobulines normales

sont effectuées avec succès, sans qu'il existe de précipitation, mais simplement une inhibition spécifique.

L'explication semble être donnée au niveau de la cellule elle-même.

En effet, à l'état normal, un petit nombre de cellules produirait la paraprotéine, ce petit nombre formerait un clone de cellules qui deviendrait important au point de ne produire que la seule paraprotéine, en étouffant les autres clones petits et très variés.

Ceci expliquerait également la possibilité d'un développement de plusieurs clones produisant chacun une paraprotéine différente avec protéine de BJ.

Nous avons de tels malades dans nos observations. Le malade de l'observation n° 6 produit 3 Ig G différentes et une protéine de BJ. De même le malade de l'observation n° 16 produit 2 Ig G de mobilité électrophorétique β_1 et β_2 et une protéine BJ de type K.

Il est des cas analogues, ENGLE et MACHMANN relèvent un cas de myélome ayant deux protéines de BJ K et L dans les urines avec double pic urinaire et réagissant chacune avec les anti-sérums correspondants.

L'immuno-électrophorèse sérique révélait un Ig G myélome avec chaînes légères L.

De même KISTMER et NORBERY trouvent dans le sérum du même malade deux γ globulines, l'une Ig A, l'autre Ig G.

Tous ces faits tendent à prouver l'amplification de un ou plusieurs clones de cellules normaux produisant en fait une ou plusieurs globulines myélomateuses qui seraient en fait des immunoglobulines normales produites en grande quantité.

4) Pourquoi les Ig G normales sont-elles diminuées ?

Surtout visible à l'électrophorèse dans les Ig A myélome, tous les myélomes s'accompagnent d'une hypogamma globulinémie (de même qu'une hypo β_2 M ou normo β_2 M, mais rarement hyper).

C'est surtout par l'immunodiffusion que ce déficit sera objectivé.

Des études avec des produits marqués s'intégrant dans les protéines a permis d'expliquer le pourquoi de ce déficit en immunoglobulines normales, facteur d'infections récidivantes et en particulier broncho-pulmonaires dont les défenses sont naturellement basses contre les infections car en dehors de la vascularisation.

Il en ressort que la durée de survie des immunoglobulines normales est normale ou même prolongée. C'est la vitesse de synthèse qui est la cause majeure de la réduction des immunoglobulines chez les patients myélomateux.

La constatation se comprend avec la théorie des clones cellulaires prépondérant et prioritaire empêchant en quelque sorte les autres dans leur propre production.

La β_2 M globuline subit le même destin, avec cependant moins de fidélité dans les Ig G normales.

BUFFE et BURTIN font une étude sur des sérums de myélome. Sur 27 cas typiques et 21 cas atypiques ou incomplets de myélome la β_2 M est augmentée une seule fois, elle est normale six fois et effondrée dans le reste des cas.

Ceci est important car dans certaines immuno-électrophorèses de myélome atypique, sans immunoglobulines pathologiques par exemple, le fait que l'Ig M et les Ig G soient diminués, sont des arguments en faveur du myélome.

5) Quelles autres anomalies immunologiques rencontre-t-on ?

Sur l'immuno-électrophorèse on rencontre parfois assez rarement des euglobulines qui sont des paraprotéines apparentées aux Ig G globulines et qui ont la propriété de précipiter spontanément en gelose et qui ne migrent pas.

Il en existe dans notre observation n° 4.

Une deuxième anomalie immunologique que l'on peut rencontrer est l'augmentation de la lipidémie avec ou sans dépôt xanthomateux.

Dans la plupart des myélomes en effet, il existe une hypocholestérolémie et les lipoprotéines lentes ou rapides sont presque toujours diminuées de façon importante. Dans notre observation n° 15, nous avons une augmentation des lipoprotéines (α 2 lipoprotéine lente), il n'a malheureusement pas été fait d'étude des lipides.

Dans certains cas de myélome, il existe une hyperlipidémie considérable (30-50 g/l). Un mécanisme immunologique a pu être mis en évidence avec présence d'anticorps anti-lipoprotéines (BEAUMONT et coll., et AUBERT - DETOLLE - COTTE).

Il s'agit dans les cas rapportés d'hypertriglycéridémie avec lactescence du sérum entraînant des signes d'athéromatose diffuse avec oblitérations artérielles et signes électrocardiographiques sans aucun signe d'hyperlipidémie autre que myélomateuse. (Pas de notion familiale, pas de diabète ni de syndrome néphrotique.)

Cette hyperlipidémie est due à un anticorps circulant antilipoprotéines qui en se combinant avec l'antigène, provoque un ralentissement et une accumulation qui débordent vite des cellules du système réticulo-endothélial, d'où accumulation (BEAUMONT et coll.).

AUBERT et coll. vont même plus loin en individualisant nettement l'Ig A myélome xanthomateux avec auto-anticorps circulant antilipoprotéines. Ils en rapportent deux cas avec étude clinique et biologique.

Du point de vue clinique, c'est avant tout, une hyperlipidémie considérable avec hypertriglycéridémie à sérum lactescent, qu'un Ig A myélome.

L'étude histo-clinique montre la présence de phospholipides dans les plasmocytes. L'aspect des cellules en microscopie électronique rappelle celui des liposomes surrénaux avec les mêmes cristaux de nature phospholipidiques.

Il y avait également des anticorps antilipoprotéines qui, formant un complexe lipoprotéines-paraprotéines étaient responsables du ralentissement de l'épuration des lipides sanguins et responsables de l'hyperlipidémie.

6) La découverte d'une dysglobulinémie Ig G ou Ig A doit-elle uniquement faire évoquer le diagnostic de myélome et quels sont les critères pour affirmer le myélome ?

Pour une immunoglobuline myélomateuse, alors même qu'elle correspond à un seul sous groupe γ et que les Ig G normales ont plusieurs sous groupes, alors même qu'elle n'est pas qualitativement anormale, identique à une population très restreinte d'immunoglobulines normales, on est en droit de penser que le développement clonale des cellules productrices de cette immunoglobuline myélomateuse est dû à une stimulation antigénique importante, unique et prépondérante. (SELIGMANN dit « phénomènes de sélection clonale ».)

Cette stimulation antigénique pourrait être le fait d'autre maladie que le myélome multiple.

Ces faits ont été relevés de nombreuses fois, OSSERMANN rapporte le cas de lymphosarcome, de leucémie myéloïde chronique, de leucémie aiguë lympho- ou myéloblastique ayant un pic électrophorétique et même l'un de ses patients avait des lésions ostéolytiques comme dans le myélome.

Aussi bien aux Etats-Unis qu'en France, des sérums étudiés montrent parfois des Ig G et Ig A sans aucun signe de maladie de Kahler. (Etude de 104 cas, DANON - CLAUDEL - SELIGMANN.)

Ces immunoglobulines ont tous les caractères de la globuline myélomateuse, homogénéité électrophorétique, présence d'un seul type de chaîne légère, spécificité antigénique individuelle.

Cependant, en dehors de tout signe clinique, la différence avec l'immunoglobuline myélomateuse est d'une part le taux peu élevé de cette paraprotéine, la relative rareté de la diminution des immunoglobulines normales qui existe constamment dans le myélome, l'absence habituelle de protéinurie thermosoluble, l'existence, rare certes mais de valeur, de paraprotéine chez des enfants chez qui la maladie de Kahler est inconnue, l'absence de signe de myélome à l'autopsie (10 cas dans la série des 104 cas, DANON - CLAUVEL - SELIGMANN) et surtout l'extrême valeur de la disparition spontanée de l'immunoglobuline pathologique, « argument formel qui permet d'écarter la possibilité d'un myélome », J.-P. CLAUVEL.

Donc l'existence d'une immunoglobuline pathologique n'est pas le corolaire d'une prolifération plasmocytaire myélomateuse.

Les circonstances de découverte de cette immunoglobuline sont variées en effet (SELIGMANN - CLAUVEL) :

- Agammaglobulinémie acquise ;
- Splénomégalie myéloïde ;
- Maladie de gaucher ;
- Hémopathies malignes ;
- Suppurations chroniques ;
- Leucémie dite myélomonocytaire du nourrisson ;
- Amylose sans myélose ;
- En insistant sur les cancers épithéliaux ;
- Il existe même une anémie de Biermer avec Ig A (JACCOTET - RAMEL).

S'agit-il d'une stimulation antigénique par un auto ou hété-réantigène ou d'une prédisposition génétique ? La question reste posée, en faveur de la prédisposition génétique, on peut retenir des anomalies fréquentes des immunoglobulines (augmentation d'Ig G ou d'Ig A sans autres signes) dans les parents proches d'un sujet atteint de myélome ou de macroglobulinémie de Waldenström.

Certains des sujets présentant une immunoglobuline pathologique auront plus tard un myélome.

NORGAARD a étudié sur plus de dix ans le devenir des sujets sains ayant une immunoglobuline pathologique.

Il semble y avoir trois stades vers l'acheminement au myélome (P. BRUNET) :

- le stade premier est représenté par un sérum fortement anti-complémentaire et riche en composé M (pic γ important) ;
- le deuxième stade est l'apparition d'une anémie et d'une plasmocytose médullaire ;
- le troisième stade est constitué par l'extériorisation du myélome avec des signes cliniques et osseux.

Donc une immunoglobuline pathologique sérique de classe Ig G ou Ig A sera myélomateuse s'il existe en plus d'une des deux conditions suivantes :

- la première est l'existence de signes osseux sans autre étiologie retenue ou d'un plasmocytome osseux ou extra osseux reconnu histologiquement ;
- deuxièmement, l'existence d'une plasmocytose médullaire excessive vérifiée par plusieurs prélèvements à quelques semaines d'intervalle, plasmocytose supérieure à 20 % s'il s'agit de cellule normale.

Si la plasmocytose est inférieure à 20 %, les éléments doivent être anormaux ou jeunes.

Il faut rappeler que l'existence d'une protéinurie de BENCES JONES est en faveur de la malignité et qu'à des taux supérieurs à 1 mg pour 100 ml d'urines, le pronostic est souvent fâcheux (HOBBS).

IV. - PLASMOCYTOME SOLITAIRE

Forme clinique du myélome, qu'il soit osseux et à plus forte raison extra osseux il est rare.

Le plasmocytome, étant une tumeur plasmocytaire maligne mais localement, n'entraînant pas de plasmocytose médullaire, et se généralisant cependant toujours par la suite, il peut passer inaperçu s'il n'est pas extériorisé.

On peut supposer en effet que dans l'observation n° 5 il s'agissait d'un plasmocytome osseux sternal à l'origine, mais étant donné la présence d'autres signes osseux (écrasement de D9) et la présence également d'une anémie, on ne peut le certifier.

Le plasmocytome peut revêtir tous les aspects.

Ce peut être une vertèbre pathologique sans autre signe, ce peut être également une masse de l'aile iliaque avec soufflure de l'os, ce peut être également un diagnostic plus difficile, en particulier dans les plasmocytomes extra osseux.

Le plasmocytome de l'œsophage (GIRAUD, REVOL, etc.) n'évoquait pas un processus néoplasique au départ, mais bien une œsophagite localisée ou à la rigueur une réticulose.

GUERRIER, MIROUZE, JAFFIOL, DEJEAN décrivent un goitre avec dysphonie qui justifie une strumectomie en fait, il s'agissait d'un plasmocytome intra thyroïdien.

ROSENBERG, ATTIE, MANDELBAUM décrivent une tumeur du sein qui n'était pas au sens strict un plasmocytome solitaire puisqu'il y avait des anomalies sanguines et également à la ponction sternale.

Notre observation n° 7 est certainement sur ce point intéressante.

Elle a en 1964 un myélome multiple avec plasmocytose médullaire, signes osseux et anémie, mais trois années auparavant elle s'était faite opérer d'un kyste parathyroïdien que l'on croyait sans importance puisque la malade se portait parfaitement bien, qu'elle n'avait pas d'anémie à l'époque, en 1961. C'est en reprenant ces coupes en 1964, que l'on s'aperçut qu'il existait des îlots de plasmocytes.

L'attention n'étant pas attirée vers un plasmocytome en 1961, un myélogramme n'a pas été fait, on peut penser qu'à l'époque il était normal, mais nous n'en avons pas la certitude.

Donc, devant tout plasmocytome osseux ou extra osseux opérable et reconnu histologiquement, un myélogramme répété doit être fait dans divers endroits en vue de rechercher des signes de plasmocytose médullaire.

Un bilan radiologique complet et minutieux sera également pratiqué afin d'écarter tout signe de diffusion.

Le plasmocytome, s'il est chirurgicalement extirpable, sera enlevé et éradiqué au besoin, en s'aidant de la radiothérapie ou de la cobaltothérapie s'il ne l'est pas, car c'est la seule forme clinique du myélome qui peut guérir complètement.

Par la suite, il sera nécessaire, régulièrement, de faire un bilan par radiographies, myélogramme et immuno-électrophorèses pour déceler les moindres signes de généralisation.

Ces plasmocytomes sont malgré tout parmi les formes les moins malignes des myélomes. Notre malade de l'observation n° 5 vit encore en 1969, ce qui représente une évolution de 8 ans si l'on considère que les premiers signes datent de 1961.

V. - AMYLOSE ET MYELOME

M. Dol... Georges est un malade (obs. n° 14) qui a un myélome avec paramyloïdose, et un aspect clinique trompeur dans le diagnostic de myélome.

Il est en effet le type même de l'amylose avec des manifestations glosso-digito-palpébrales.

Le cas mérite d'être un peu détaillé, car il s'agit de manifestations de paramyloïdose primitive qui ont amené un diagnostic de myélome par la suite.

Ce sont des manifestations de douleurs des mains avec œdèmes des membres inférieurs et protéinurie à 2 g/l qui ont amené ce malade à consulter, donc des manifestations d'un syndrome néphrotique avec des douleurs articulaires des mains et également de douleurs de type arthrosique de l'ensemble de la colonne vertébrale.

Au point de vue biologique, était pratiquement normal, les protides étaient bas à 62 g/l et l'électrophorèse ne montrait pas de pic. L'immuno électrophorèse montrait une diminution des immunoglobulines Ig A, Ig M et Ig G, mais pas d'immunoglobulines pathologiques.

Il n'existait en effet qu'une protéinurie thermo soluble de BJ type K, dont on sait qu'aussitôt formée, elle est éliminée.

Le myélogramme montrait une plasmocytose médullaire à 50 % et une lymphocytose à 9 %.

Ce n'est que 9 mois plus tard qu'apparaissait une macroglossie cartonnée dont la biopsie (D^r DUPERRAT) confirmait le diagnostic de paramyloïdose.

En 1957, COSTE - DELBARRE décrivaient un Ig A myélome avec protéinurie BJ paramyloïdose type Lubarsh avec manifestations glosso-digito-palpébrales.

L'absence de douleur caractérisait cette forme et l'examen anatomo-pathologique montrait que l'amylose touchait les petits vaisseaux et les artérioles, les entourant d'un anneau régulier et épais. L'atteinte était musculaire, digestive et myocardique.

Dans notre observation, il est à remarquer qu'il n'existait pas de modifications lytiques radiographiques.

1) Quelles sont les manifestations que l'on peut rencontrer dans l'association myélome-amylose ?

Toutes sortes d'atteintes peuvent se rencontrer. L'amylose secondaire hépato-spléno-rénale modifiant les manifestations biologiques du myélome se rencontre en général dans les myélomes avec infection chronique ; l'antibiothérapie peut faire diminuer l'amylose secondaire (MOISE - ASCH...).

Par contre, on tient comme caractéristique l'amylose primitive avec les localisations articulaires neuro-musculaire (myocarde compris) cutanéomuqueuse (LIENHARD).

RAVAULT - VIGNON rapportent trois cas en 1951 ; le premier se présentait comme un mono ou oligo arthrite inflammatoire, le second comme une polyarthrite rhumatoïde, le troisième comme une arthrose, comme le malade de notre observation.

Tous les cas ont pu être directement liés à l'amylose par des examens biologiques.

Un aspect assez typique d'atteinte de paramyloïdose au cours du myélome est le syndrome du canal carpien qui peut être la première des manifestations. Habituellement, si le traitement est chirurgical, on a la surprise histologique de voir qu'il existe des places amyloïdes dans les gaines synoviales, comme dans le cas de VIGNON - MEGARD en 1966.

GOLDBERG - BRODSKY - McCARTY en 1964 ont un malade avec syndrome bilatéral des articulations des mains et des doigts et atrophie des eminences thenars avec syndrome du canal carpien bilatéral et des nodules disséminés sur l'olécrane, la clavicule.

Une biopsie des différents éléments, de même que celle de la macroglossie, montrait des dépôts amyloïdes.

Il s'agissait d'un Ig G myélome avec pic sans protéines de BJ et le syndrome du canal carpien avait été opéré chirurgicalement deux ans auparavant.

Les manifestations cardiaques sont assez fréquentes au cours de l'évolution de la paramyloïdose, il s'agit d'une « myocardie » avec insuffisance cardiaque non sensible aux digitaliques.

Ceci est important, car rarement il existe des manifestations cardiaques au cours du myélome, en dehors d'une atteinte d'autre origine. Le cœur est l'organe qui est respecté par le myélome, mais si au cours d'un myélome apparaît une insuffisance cardiaque, il faut penser à l'amylose. L'atteinte primitive du myocarde par l'amylose avant la découverte du myélome paraît être exceptionnelle. Nous n'avons pas trouvé de cas dans la littérature à ce sujet.

Nous rapportons l'observation de cet homme atteint d'une myéломatose décalcifiante diffuse avec amyloïdose, âgé de 58 ans, et en état d'anasarque (GOUTTAS, KATSIMANTIS, VOUTSAS, 1965).

La paramyloïdose n'a été reconnue qu'à l'autopsie, car il n'y avait pas de signes cliniques d'atteinte amyloïde. L'infiltration était massive et portait sur le cœur, avec atteinte de l'endocarde (valvules en particulier), myocarde et péricarde avec épanchement, et l'intestin avec atteinte pariétale et des séreuses surtout.

L'atteinte digestive fait partie de l'ensemble articulaire et musculaire.

Le signe le plus important d'atteinte de paramyloïdose est la macroglossie dont la biopsie est essentielle au diagnostic. En effet il s'agit d'une atteinte diffuse périvasculaire, mais dans l'ensemble peu importante et l'épreuve au Rouge Congo est la plupart du temps négative, ce qui n'a pas été le cas dans notre observation.

2) Fréquence de la paramyloïdose et essais d'approche d'une pathogénie.

A peu près 10 % des myélomes ont une paramyloïdose variable selon les statistiques.

DUHAMEL - SULTAN : 3 cas sur 44 observations ; LIENHARD : 14 % ; ATKINSON : 6 % ; MAGNUS-LEVY : 27 % ; GOUTTAS : 10 %.

Plusieurs auteurs ont attribué un rôle prépondérant aux plasmocytes dans la genèse de l'amylose.

Certains faits sont en effet troublants.

Il existe une infiltration plasmocytaire fréquente au voisinage de toute amylose et ces plasmocytes ont un caractère fortement sécréteur à l'histologie ; la présence également dans les dépôts amyloïdes d'une protéine analogue à la protéine de BJ et de même poids moléculaire (DUHAMEL).

La paramyloïdose est d'autre part plus fréquente chez les myélomateux que dans une population normale et l'atteinte primitive avec manifestations articulaires est le propre du myélome.

Il semble donc exister un rapport entre myélome et amylose, tant au point de vue clinique qu'histologique.

Biologiquement, il faut remarquer que ces myélomes ont rarement une hyperprotidémie, ont rarement une positivité du Rouge Congo et ont souvent une protéine de BJ (DUGOIS - AMBLARD).

Cependant, d'après CLAUVEL (Thèse de Paris), on ne peut avancer que les cas d'amyloïdose ont un myélome ou un pré-myélome comme semble le faire supposer MOISE - ASCH - FRANK - GILLET, car pour lui le pourcentage d'amyloïdose à l'autopsie ne dépasse pas 20 % et d'autre part, la plasmocytose médullaire est normale dans de nombreux cas d'amyloïdose, soit primaire, soit familiale.

OSSERMAN pense, en 1965, que l'amylose chez le myélomateux n'est autre qu'une précipitation périvasculaire de la protéine de Bences Jones. SOLOMON n'a aucune amylose dans 10 cas de myélome à protéine de BJ.

COSTE - DELBARRE en 1957, rapporte l'observation d'un IgA myélome avec protéinurie de BJ. Notre observation est un myélome à protéine de BJ type K.

De nombreuses autres observations sont rapportées où il existe une protéine de BJ.

Qu'en penser alors ?

Il est certain qu'il existe d'autres circonstances où l'on rencontre amyloïdose et immunoglobuline pathologique en dehors du myélome (CLAUVEL) :

- l'âge avancé ;
- les suppurations chroniques ;
- hémopathies malignes ;
- collagénoses ;
- à gamma globulinémie.

Ce sont les mêmes cas où l'on peut rencontrer une immunoglobuline pathologique sans myélome.

S'agirait-il de la même prédisposition génétique allant de pair avec l'immunoglobuline ?

En conclusion, il faut penser à la paramyloïdose devant tout myélome et la rechercher à plus forte raison s'il existe des signes cliniques articulaires et une macroglossie.

Seule la biopsie peut faire le diagnostic.

Le diagnostic ne peut évidemment qu'être soupçonné dans l'atteinte cardio-digestive, en sachant qu'une défaillance cardiaque chez un myélomateux est sûrement le fait d'une paramyloïdose et surtout s'il existe une protéine de BJ.

L'aspect inverse est à envisager. Devant les manifestations articulaires, et surtout un syndrome du canal carpien, il faut penser au myélome. Ce syndrome pouvant faire découvrir un myélome donnant des manifestations cliniques deux à trois années plus tard.

Ces faits ne sont qu'une constatation de fréquence sans que l'on puisse avec certitude leur donner une explication pathogénique.

VI. - POUMON ET MYELOME

L'infection pulmonaire dans le myélome a une importance considérable du fait de sa fréquence au cours de l'évolution du myélome, mais également du fait que beaucoup de myélomes sont découverts à l'occasion d'infections bronchiques à répétition.

Alors même que le myélome n'a pas encore donné beaucoup de signes cliniques, l'infection bronchique permet au malade d'avoir des rapports avec un médecin qui peut à ce moment envisager sur quelques signes le diagnostic de myélome.

Notre observation n° 22 est parlante à ce sujet. M. Lem... avait une fièvre persistante après son épisode d'infection bronchique soignée, ce qui a permis à son médecin d'envisager des examens complémentaires amenant au diagnostic de myélome.

Fréquemment, dans nos observations, une infection pulmonaire amène les malades à l'hôpital avec d'autres manifestations évoquant le myélome (obs. n° 6, 6, 10 et 20).

Au total, 5 malades sur nos 26 cas ont eu une infection bronchique amenant au diagnostic de myélome, sans compter les infections bronchiques au cours de l'évolution des autres myélomes.

Nous pouvons dire avec BOLLINELLI-BIERNE - DE BOISSEZON, que les manifestations respiratoires sont souvent des *syndromes d'appel*.

● Quelles sont ces manifestations cliniques ?

La plupart du temps, c'est une broncho-pneumopathie banale fébrile avec toux et expectoration purulente.

Ce qui rend ces manifestations plus caractéristiques, c'est qu'elles ne sont pas obligatoirement hivernales, qu'elles sont souvent à répétition et qu'elles sont la plupart du temps remarquablement sensibles aux antibiotiques qui agissent en quelques jours sans laisser de séquelles, ni passer à la chronicité (LEMENAGER - MOULIN).

D'autres manifestations peuvent se voir de la pneumonie typique à la trachéite, aux infiltrations médiastino-pulmonaires et même à la pleurésie purulente ou séro-fibrineuse, beaucoup plus rarement. Des hémoptysies sont fréquentes qui, avec l'altération de l'état général, peuvent faire envisager d'autres diagnostics, d'autant qu'on a décrit des formes pseudo-tumorales avec atélectasie,

mais sans infiltrations plasmocytaires et des formes pseudo-tuberculeuses sans BK (LAMY - ANTHOINE - PETERS - REBEIX).

Du point de vue histologique, les plasmocytomes de la trachée, des bronches et médiastino-pulmonaires sont rares. Par contre, les plasmocytomes de la paroi thoracique sont assez fréquents.

Dans les formes aiguës d'infection pulmonaire, il s'agit toujours d'infection au sens strict, rarement il s'agit d'infiltration plasmocytaire pulmonaire.

Parfois l'autopsie montre une amyloïdose secondaire.

Radiologiquement, c'est une image de pneumonie typique ou, au contraire, de broncho-alvéolite diffuse que l'on rencontre le plus souvent. Parfois c'est une adénopathie médiastinale avec atélectasie d'un lobe.

Les images infiltrantes sont généralement découvertes au cours d'un cliché pulmonaire systématique. Elles sont des opacités lobaires ou segmentaires, l'aspect le plus caractéristique semble être des images réticulo-nodulaires qui, au cours d'un myélome authentique, sont sûrement une infiltration plasmocytaire.

La pathogénie de ces infections pulmonaires, beaucoup plus fréquentes dans le myélome est actuellement bien connue.

Avant les méthodes de dosage des immuno-globulines normales, on avait reconnu qu'il existait un déficit en gamma globulines normales (DELBARRE).

Dans les Ig A myélomes en effet, le déficit était évident, ce qui ne pouvait être détecté dans les Ig G avec pic .

Le dosage systématique des anti-streptolysines avait montré par rapport à la population normale, un taux nettement plus bas, prouvant par là indirectement le déficit en immuno globulines normales.

Maintenant, avec l'immuno-électrophorèse, le déficit est certain, puisque, comme nous l'avons vu au chapitre immunologique, le déficit en immuno globulines normales fait partie du syndrome immuno-électrophorétique et que, d'autre part, la paraprotéine ne remplit pas la fonction anticorps des immunoglobulines normales.

Le problème POUMON et myélome est donc parfaitement connu cliniquement et biologiquement. Il faut savoir que c'est un syndrome d'appel et que des injections de γ globulines humaines peuvent représenter une lutte contre l'infection utile chez le myélomateux.

VII. - OS ET MYELOME

L'absence de douleur dans le myélome multiple, 4 cas sur 26 de nos observations, (17 cas sur 80 observations SERRE - SIMON - BARJON) n'est pas habituelle, ce qui n'est pas étonnant, compte tenu des lésions osseuses histologiques.

La douleur est généralement vertébrale et lombaire le plus souvent isolée ou associée à une douleur costale ou autre. 15 de nos observations ont une douleur lombaire. Les douleurs dorsales sont moins fréquentes : 6 cas sur 26, colonne cervicale : 4 cas, dont deux font partie de rachialgies généralisées.

Dans neuf cas, la douleur s'accompagne de radiculalgie uni ou bilatérale.

Viennent ensuite les douleurs des côtes, des omoplates et du sternum, parfois en rapport avec une tuméfaction.

Dans nos observations, bien que les lésions ostéolytiques crâniennes soient fréquentes, jamais les malades n'en ressentent la moindre douleur.

RYCKWAERT, MIRAVET, DE SEZE, HIOCO, sur 53 cas, ont comme mode de début :

- lombalgies isolées : 13 cas, soit 24 % ;
- dorsalgies isolées : 4 cas, soit 7,5 % ;
- cervicalgies isolées : 1 cas, soit 1,8 % ;
- rachialgies :
 - plurisegmentaires isolées : 2 cas, soit 2,7 %,
 - lombalgies avec radiculalgies : 6 cas, soit 11,3 %,
 - dorsalgies avec radiculalgies : 8 cas, soit 15 %,
 - cervicalgies avec radiculalgies : 1 cas, soit 1,8 %,
 - rachialgies plurisegmentaires avec radiculalgies : 5 cas, soit 9,4 %.

Ils ont d'autre part :

- des algies thoraciques d'origine costale ou sternale : 7, soit 13,2 % ;
- des algies multiples : 3, soit 5,6 % ;
- des algies scapulaires : 1, soit 1,8 % ;
- des algies coxo fémorales : 1, soit 1,8 % ;
- des paraplégies : 1, soit 1,8 %.

La douleur osseuse est probablement due à des microfractures trabéculaires (DE SEZE, MAZABRAUD). Le tassement vertébral, pouvant ou non provoquer des radiculalgies, serait le résultat de nombreuses fractures trabéculaires.

La fracture des os longs est rare et, quand elle existe, on a histologiquement une intense résorption ostéoclastique, sans fibrose médullaire.

● Quel type de lésion osseuse peut-on rencontrer dans le myélome ?

— Il n'y a pas de parallélisme entre la douleur et les lésions osseuses.

— Notre première observation en effet ne souffre que depuis deux mois, de lombalgies avec une radiculalgie intercostale unilatérale. Elle a des microlacunes généralisées qui devaient exister depuis plus de deux mois.

Dans nos observations, nous avons un cas où, au début, les radiographies sont strictement normales (obs. n° 22 : aspect pulmonaire primitif).

Dans trois observations, il n'a pas été fait de bilan osseux en raison de la gravité de l'état clinique.

Dans l'observation n° 14, les radiographies étaient normales, ne montrant qu'un aspect arthrosique généralisé, nous mettons ce cas à part, car il s'agit d'une paramyloïdose et myélome.

Dans trois observations, l'ostéoporose est banale et non suspecte (obs. n°s 3, 4 et 17).

Dans six autres observations (obs. n°s 2, 10, 12, 15, 18 et 26), l'ostéoporose est, soit discrète, soit importante, mais elle est sus-

TABLEAU III

	CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE			
	LA DOULEUR			
Cas	Osseuse		Nerveuse (Radiculalgies)	
	Généralisée	Localisée	Unilatérale	Bilatérale
1		Lombalgies depuis 2 mois	Radiculalgie intercostale	
2		Dorso-lombaire et omoplates	"	
3		Algie vertébrale basse depuis 3 mois		
4		Lombaires tenaces		
5		Torticolis + Sternum (tuméfaction)		
6		Lombalgies	Irradiation vers cuisse G	En ceinture
7		Dorsales		En ceinture D5 - D7
8		Pas de douleur		
9		Lombalgies	Sciatique S1 gauche	
10		Lombalgies depuis 2 mois	Sciatique S1 droite	
11		Pas de douleur		
12	Rachialgies omoplates côtes			
13	Désorientation temporo spatiale			
14	Rachis	Lombago Douleurs articulaires des mains		Paresthésies dans les éminences thénars. Polynévrite type Aran-Duchene
15		Lombalgies côtes		
16		Torticolis	Lombo sciatique gauche	
17		Sacrum Colonne dorsale épaule G		
18		Lombaire basse scapulaire		
19		Au niveau de D4		Radiculalgies au niveau de D4 en ceinture
20	Douleur thoracique			
21		Lombaires basses depuis 2 mois		
22				
23		Lombaire basse et bassin		
24	Thoracique depuis 18 mois			
25		Pas de douleur		
26		Lombalgies L4		Sciatique L4 bilatérale avec diminution de force des quadriceps

TABLEAU IV

Obs.	Ostéoporose diffuse	Tassements vertébraux des corps		Microlacunes		Tuméfaction	Fracture
		Total	Partiel	Crâne	Autres		
1				+	généralisées		
2	+	D6 D10. D11 L1		+	cubitus G radius D tibia G		
3	+		antérieur D12 L1				
4	+ Bassin ++						
5		D9				sternum	
6		D11 D12	L1 L2 D6 D7 D8	+	D6 D7 D8 verrouillus 2 fémurs		côtes
7			cunéiforme D7 D5		D7 géode intra osseuse aux tomos		
8	Pas de bilan osseux						
9	Pas de bilan osseux						
10	++	D11 L1	D4 bord antérieur	+	diaphyses fémorales + massifs trochantériens 11-12 ^e côtes droites		
11				+			
12	++				omoplates tête humérale droite		
13				+			
14	Arthrose diffuse			0			
15	+			+	côtes		
16				+	vertèbres, bassin, côtes, col et diaphyse humérus D, partie sup. des 2 fémurs		destruction du col humérus G
17	+						
18	+	nombreux corps vertébraux		0			
19		D4					
20	Pas de bilan osseux						
21		D12 L1 L4 L5		+	maxillaires inférieurs côtes extrémité sup. des 2 fémurs		
22	Radiographies normales au début pour le squelette						
23		L1		0	partie sup. de l'humérus D partie sup. des 2 fémurs ailes iliaques côtes nombreuses		destruction de la branche ischo-pub. G
24		D6 L1					
25					sus cotyloïdienne G, tibia G, 2 os de l'avant bras G		
26	discrete		L4 L5				

pecte ou s'accompagnant d'autres signes radiologiques évocateurs de myélome.

Les deux grands signes osseux du myélome sont les tassements vertébraux et les microlacunes.

La *raréfaction osseuse* du rachis est un signe également très important de myélome. SERRE, SIMON et BARJON individualisent même un rachis myélomateux.

Toute ostéoporose du rachis devrait faire pratiquer des radiographies du crâne.

Les tassements vertébraux sont en faveur du myélome quand ils sont variés, en grand nombre et disséminés sur le rachis.

Un argument essentiel en faveur d'un myélome sur un cliché de colonne, est le respect des pédicules, contrairement aux métastases (SERRE et également CANET L.).

Du point de vue histologique, les mécanismes suivants sont invoqués DE SEZE - MAZABRAUD :

- 1° Atrophie osseuse lacunaire avec lacunes d'Howship et ostéoclasie.
- 2° Atrophie osseuse lisse.

Certains foyers d'ostéogénèse peuvent aboutir à une ostéomyélosclérose comme dans la splénomégalie myéloïde (DE SEZE). C'est ce qui explique sans doute que des fractures d'os longs dans le myélome consolide très bien (obs. n° 23), bien que la balance calcique soit négative par élimination fécale accrue de calcium exogène (CANET).

La phosphatase alcaline est souvent élevée, mais toujours modérément (obs. n°s 6 : 25 UK A ; 12 : 10 U KA ; 21 : 23 UKA ; dans ces observations existait une hypercalcémie).

DILLMAN et SILVERSTEIN ont 13 % de leurs 107 myélomes qui ont une phosphatase alcaline élevée. L'élévation est modérée, 15 à 20 UK et A et dans la moitié de ces observations il existait une hypercalcémie contre 38 % dans le reste des autres cas.

Nous abordons maintenant le problème d'une association : Maladie de Paget et Myélome. Notre malade de l'observation

n° 20 a cette association, atteinte depuis très longtemps d'une maladie de Paget du tibia gauche, on lui découvre un myélome.

Cette association est très rare, elle ne devrait intervenir que dans un cas pour 500 000 personnes.

Beaucoup d'auteurs se sont demandés s'il y avait un rapport devant certains faits troublants.

GRADER et MOYNIHAN ont un malade qui a une maladie de Paget et qui, dix ans plus tard, fait un ostéofibrosarcome du tibia gauche dont l'examen histologique montrait en plus un myélome. Les auteurs rapprochent les aspects identiques ou voisins de la maladie de Paget et du myélome. Le Paget détruit l'os avant de le reconstruire, un peu comme le myélome.

BEDARD et UTHOFF vont plus loin, car ils entendent démontrer une certaine similitude histologique entre myélome et Paget.

Leur malade avait un Paget du tibia et un plasmocytome de l'omoplate droite. Les coupes histologiques du plasmocytome montraient en bordure du tissu myélomateux un aspect pagétoïde évident, comme s'il y avait eu une transformation myélomateuse d'un Paget.

Ceci n'a jamais été démontré et la sagesse veut, nous le pensons, que ce soit l'effet d'une pure coïncidence comme le pense RIFFAT. On rencontre cette association une fois sur cent myélomes diagnostiqués. Sur le plan radiologique, les lésions sont souvent très séparées. La découverte de la maladie de Paget peut se faire au cours du diagnostic radiologique d'un myélome soupçonné, sans que l'attention ne soit attirée par elle. L'état pagétique ne semble pas favoriser l'apparition du myélome.

VIII. - REIN ET MYELOME

L'insuffisance rénale chronique est la complication majeure du myélome, cause fréquente de leur décès. Cependant, l'insuffisance rénale peut faire découvrir le myélome et n'être qu'un premier symptôme.

TABLEAU V

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Hb g/100 ml	9,5	8	10,2	10,65	11	9,15	11,70	5,85	8,1	6	8,25	11,40	10,65	11,25	11,25	10,65	13,2	6,5	13,3	12,2	8,3	7,5	13,2	8,1	3	10,2
VG	1,02	1	1,03	1,14	1	0,98	1	1	1	1	1	1	0,92	0,86	0,88	1	1	1,12	1	0,87	0,98	0,96	0,95	0,94	0,85	0,98
Azotémie g/l	1,10	0,90	0,27	0,51	0,64	0,90	0,20	1,62	1,30	0,90	0,63	0,70	1,10	0,27	0,54	0,40	0,72	1,42	0,41	2,62	0,69	0,37	0,54	1,16	0,86	0,55
Protéinurie mixte			0		0	7	0		9,60					2 g 0,30			0			2 g						
Non thermosol. %	5,25	6		0,10		6,5		4,50		0,50	+	0,10	+			5		7	3	+	2	0,30		0,50	0,50	0,70
BJ										0					10,50					+			+			
Ca			115			124			116	127	130	130	90			100				160	133				101	100
Ph						54			31,50	38		35								45					34	
Phosphate			4			25				9		10									23				8	9,5
Calcium																				90 mg/l						

La protéinurie est fréquente, elle est plus ou moins importante. Nous séparerons l'étude rénale des myélomes simples et celle des myélomes avec amylose qui pose des problèmes différents.

La difficulté vient de ce qu'à l'âge de découverte des myélomes, il existe souvent une atteinte rénale discrète due à l'âge, au diabète gras. Toutes ces considérations doivent entrer en ligne de compte avant d'affirmer l'existence d'un rein myélomateux.

Dans nos observations, l'azotémie est élevée, supérieure à 1 g/l (une fois supérieure à 2 g), le plus souvent l'azotémie est modérée entre 0,50 g et 1 g par litre (13 fois sur 26 observations) cinq fois l'azotémie est normale.

L'insuffisance rénale n'est pas proportionnelle à l'importance de la protéinurie, notre observation n° 10 a une insuffisance rénale majeure avec une protéinurie cependant discrète, il est vrai qu'il s'agit d'un Ig G myélome avec paraprotéinurie de BJ type K.

RUFFIE, BOUISSON, FOURNIE, SUC et PUTOIS, dans leur étude anatomo clinique des manifestations rénales de la maladie de Kahler, observent deux possibilités de malades. Les uns sont des protéinuriques d'apparition récente et massive avec des algies diverses, les autres sont des urémiques sans hypertension artérielle, ni œdème, mais avec une protéinurie discrète.

Ils pensent que la caractéristique du rein Kalherien est un balancement entre les perturbations sériques et les anomalies urinaires. L'albuminurie discrète n'est en général pas une protéinurie BJ et dans le sérum il existe un pic d'immunoglobulines pathologiques généralement. Inversement, la protéinurie massive a une réaction de BJ positive, mais l'électrophorèse moins évocatrice avec absence de pic.

Ce balancement dans nos observations ne se vérifie pas entièrement.

Les observations n°s 1 et 2 ont une protéinurie massive et ont un pic électrophorétique : l'observation n° 4 a une protéinurie discrète, un pic mais une réaction de BJ positive. Le balance-

ment est vérifié pour les observations n^{os} 3, 5, 10, 17, 24, 25 et 26 qui ont une protéinurie discrète et un pic électrophorétique.

Au contraire, dans les observations n^{os} 6 (BJ + 3 Ig G), 18 et 19, la protéinurie est élevée, mais il n'y a pas ou peu de pic et la réaction BJ est positive.

Cependant l'observation n^o 7 n'a pas de pic, mais pas de protéinurie et c'est pourtant une BJ circulante dans le sérum. L'observation n^o 9 a une protéinurie BJ positive massive, mais un pic électrophorétique.

De même les observations n^{os} 15 et 16 ont une protéinurie massive.

Donc il est bien évident que dans la maladie de Kahler, comme dans les autres néphropathies, la protéinurie n'est pas le reflet de l'insuffisance rénale et que le balancement humoral et urinaire est fréquent, mais n'est pas un axiome.

DE SEZE, LICHTWITZ, HIOCO, BORDIER et DELAMARE, reprennent l'étude précédente en insistant sur les rapports qui existent entre la calcémie et la calciurie et le degré d'insuffisance rénale et ils observent quatre groupes :

— *Le groupe I* avec hypercalciurie et hypercalcémie, témoin d'une insuffisance rénale s'il n'y a pas de fuite urinaire, par non réabsorption tubulaire ou surcharge calcique sanguine par ostéopathie hyperroostéolysante.

— *Le groupe II* sans insuffisance rénale a une normocalcémie et une hypercalciurie.

— *Le groupe III* avec normocalcémie et normocalciurie sans insuffisance rénale.

— *Le groupe IV* sont en insuffisance rénale avec hypocalciurie et calcémie normale ou abaissée. L'ostéolyse est très lente et la calciurie est en fait une hypercalciurie décapitée par les lésions globérulaires.

Donc, deux groupes sont en insuffisance rénale : le groupe I le rein est débordé par hyperroostéolyse, le groupe IV où l'ostéolyse est modérée.

Ceci est en fait très théorique. Nos observations avec insuffisance rénale primitive ou en cours d'évolution ont effectivement assez souvent une hypercalciurie.

L'observation n° 6, où le décès est de cause rénale a une calcémie à 124 mg. L'observation n° 9 qui pose le problème de la cause d'une insuffisance rénale, a une calcémie à 116 mg, de même l'observation n° 10 a une insuffisance rénale majeure avec une calcémie à 127 mg.

Par contre, notre observation n° 20 a une insuffisance rénale moyenne avec une calcémie très élevée : 160 mg, mais une hypocalciurie à 60 mg.

En fait, ceci se comprend fort bien avec l'étude histologique du rein de la maladie de Kahler.

La lésion la plus commune est la « myélomnière » quasi spécifique, elle est fréquente et toujours bilatérale (LARCAN - RAUBER - CUNY - MURIET - THIRIET).

C'est une atteinte tubulaire centrale et distale par une obstruction de cylindres lamellaires. Avec corps étrangers l'épithélium des tubes réagit, se disloque, devient presque endothélial et desquame. On observe alors un aspect de granulome à corps étrangers, des dilatations kystiques, des tubes caractéristiques de la myélomnière et des images pseudo-thyroïdiennes.

A l'intérieur du cytoplasme des cellules tubulaires, il peut y avoir présence de cristaux dits : d'Apitz.

Le tube proximal est moins touché, les cellules sont épaisses et turgescentes, contrairement à la partie distale où elles sont aplaties, atrophiées.

Le rein kahlerien est un rein de tubulopathie (RUFFIE).

Il existe bien sûr des lésions interstitielles, soit par infection urinaire ascendante, mais bien souvent il n'y a pas de lésion, l'infiltration plasmocytaire paraît exceptionnelle.

L'atteinte glomérulaire dans la maladie de Kahler a fait couler beaucoup plus d'encre.

BOULET, MIROUZE, JAFFIOL, insistent sur la fréquence des lésions glomérulaires aspécifiques qui augmentent l'insuffisance rénale, ainsi que la fréquence des lésions de néphrocalcinose.

LARCAN - RAUBER - THIRIET, décrivent même des syndromes néphrotiques purs sans amylose révélateurs de myélome et posent le problème d'une capillaro-toxicité des globulines dans le déterminisme des lésions glomérulaires à type de hyalinisation des artérioles et d'épaississement de la capsule de Bowman.

RUFFIE - BOUISSON confirment ces atteintes glomérulaires avec parfois lésions de glomérulo-néphrite chronique, mais jamais la microscopie électronique n'a mis en évidence de lésion glomérulaire spécifique de myélome (OLMER - LAFON).

COSTANZA et SMOLLER ont un myélome multiple avec syndrome de Fanconi (Diabète phospho-gluco aminé) et des lésions tubulaires proximales (corps étrangers fibrillaires intra cytoplasmiques trouvés également dans les cellules de la moëlle et du système réticulo endothélial et de la cornée : ENGLE et WALLIS).

Mais il n'y a aucune atteinte glomérulaire.

Autre syndrome de Fanconi sans lésions glomérulaire par ARLET-VIDAL.

Donc dans le myélome, la lésion rénale est tubulaire distale, ce qui explique en partie certains troubles du métabolisme calcique, l'autre partie étant expliquée par une diminution probable de la filtration.

L'atteinte tubulaire semble s'expliquer par la filtration par le glomérule et la réabsorption par le tubule d'une protéine toxique pour le tubule. Cette preuve a été donnée par OLIVER et MAC DOWEL de cette hypothèse dans certains états pathologiques. COSTANZA et SMOLLER ont la certitude que l'atteinte des tubes proximaux de leur Fauconi, de même que les inclusions cytoplasmiques des autres organes sont le fait d'une protéine toxique.

La protéine toxique des altérations des tubes distaux ne semble pas être la protéine de Bence Jones, bien des myélomes sans protéines de BJ font une insuffisance rénale sévère (MICHON - LOUYOT - LARCAN).

Les hypothèses sont ouvertes, il pourrait s'agir de polymères, de protéine de Bences Jones ou de fragment Fc seul ou polymérisé...

Pour l'atteinte rénale, un fait est certain, il s'agit souvent de gros reins. L'hyperviscosité et le ralentissement circulatoire rénal joue un rôle important sans doute dans les altérations rénales, les plasmaphérèses améliorent toujours le fonctionnement rénal. D'autre part, un argument supplémentaire est donné dans les *anuries* dues aux injections de produits iodés, qui sont dues d'une part peut-être à la précipitation de la liaison paraprotéine-iodée, mais également la diminution du flux sanguin rénal. Un autre exemple est la survenue de ces mêmes anuries en cas de déshydratation (BANKMAN-WATCHI et DEROT-WAJCNER-PETROVER).

Du point de vue pratique, devant toute manifestation d'insuffisance rénale chronique, il est préférable de pratiquer une ponction sternale (LEMIEUX-CUVELIER).

Les myélomateux doivent être des malades bien hydratés et parfois plasmaphérésés.

Le calcium et la Vitamine D2 sont des compléments utiles de la thérapeutique.

Le deuxième problème rénal du myélome est celui de l'association avec une paramyloïdose qui transforme et le problème du myélome et le problème rénal.

Il ne s'agit plus ici d'insuffisance rénale par tubulopathi-kahlérienne.

Nous avons vu les difficultés nosologiques entre myélome et amylose et les arguments et contre arguments en faveur des similitudes des deux affections.

Notre observation n° 14 est parlante à ce sujet. Ce malade a un syndrome néphrotique avec œdèmes des M.I. et protéinurie assez importante à 2 g/l. Le myélome fut découvert avant l'amylose du fait d'une réaction de BJ positive dans les urines. Il a une hypoprotidémie à 59 g/l et pas de pic électrophorétique. Il s'agissait d'un myélome à protéine de BJ type K circulante.

LARCAN - RAUBER - CUNY - MURIET - THIRIET soulignent la rareté du syndrome néphrotique dans le myélome. Dans leur cinq observations, il a été deux fois révélateur de myélome.

Le diagnostic de myélome est rendu difficile du fait que le syndrome néphrotique masque l'hyperprotidémie, s'accompagne même d'hypoprotidémie, comme dans notre observation et fait disparaître le pic électrophorétique, ce qui pouvait être le cas dans notre observation, puisqu'il s'agissait d'une BJ circulante isolée.

Nous concluons en pensant que devant tout syndrome néphrotique primitif, il faut bien sûr penser à l'amylose, mais rechercher un myélome sous jacent et que l'apparition d'un syndrome néphrotique chez un myéломateux connu doit faire rechercher une amyloïdose.

IX. - HEMATOPOIESE ET MYELOME

L'anémie est un fait quasi constant du myélome, elle est habituellement normochrome.

Dans nos observations, il existe une anémie plus ou moins importante normochrome dans vingt de nos observations.

Quand l'anémie est hypochrome, on retrouve en général une cause hémorragique fréquente chez les myéломateux : épistaxis répétés, hématuries voire même hernie hiatale associée, comme dans notre observation n° 25.

Beaucoup de facteurs sont susceptibles de créer une anémie, nous venons de citer les causes hémorragiques.

L'insuffisance rénale joue un rôle, mais minime, du fait que les grandes insuffisances rénales sont peu fréquentes.

L'envahissement médullaire est la cause la plus fréquente d'anémie. Cela se comprend ; nos observations n°s 1 et 2 ont une anémie importante, l'envahissement médullaire étant respectivement de 82 % et 73 % de plasmocytes. L'observation n° 9 a une anémie à 8 g/800 ml avec 99 % de plasmocytes médullaires.

L'observation n° 10 a 6 g/800 ml d'hémoglobine avec 88 % de plasmocytose médullaire.

Il n'y a pas de parallélisme absolu, l'observation n° 20 a une légère anémie à 12,2/100 ml, il existe pourtant une plasmocytose médullaire à 94 %.

Ceci est dû à ce que les plasmocytoses médullaires sont par plaques et qu'à côté il peut y avoir de la moelle normale d'où la nécessité de faire plusieurs ponctions sternales afin d'assurer le diagnostic.

L'examen de la moelle sera donc un mauvais examen pour juger de l'évolution d'un myélome.

L'anémie peut être le témoignage d'une malabsorption d'origine digestive.

Ceci peut être prouvé quand l'anémie est hyperchrome ou ayant tendance à l'hyperchromie, comme c'est le cas de nos observations n°s 4 et 18.

FORSYTH signale le cas d'une femme de 74 ans ayant une moelle mégaloblastique qui est devenue après deux semaines de traitement par la vitamine B 12, normoblastique, après avoir fait une crise réticulocytaire, comme dans le Biermer.

Il n'y avait cependant pas d'achylie gastrique, ni de déficit en facteur intrinsèque. Les radiographies de l'estomac étaient normales et la gastroscopie montrait une muqueuse normale.

Le taux de vitaminémie B 12 était effondré de l'ordre de 120 γ /ml au lieu de 140 à 950 γ /ml. L'auteur pense à un déficit en vitamine B 12 par défaut d'utilisation au niveau médullaire par une moelle envahie de plasmocytes.

LEWIS, au contraire, suggère un état de malabsorption intestinale en vitamine B 12 par altération de la flore intestinale.

Quoi qu'il en soit, l'anémie existe et il est logique de penser qu'elle est une des conséquences de l'envahissement médullaire.

De ce fait, il existe souvent une granulopénie et une thrombopénie qui seront un handicap certain pour la thérapeutique par le Melphalan.

Le traitement de l'anémie est symptomatique : Transfusions auxquelles on pourra adjoindre des polyvitamines, les androgènes ayant une action certaine.

X. - NEUROLOGIE ET MYELOME

Deux manifestations neurologiques sont à séparer d'emblée :

- La première constitue les manifestations centrales qui sont peu fréquentes, mais d'origine variée ;
- La seconde, sont les névrites périphériques qui sont fréquentes et d'un caractère assez monomorphe.

Dans nos observations, nous avons cinq malades qui ont eu des manifestations cérébrales :

- L'observation n° 3 est décédé d'un coma neuro-végétatif.
- L'observation n° 11 avait des troubles psychiques avec désorientation que l'on a pu expliquer en partie par un syndrome dysentérique s'accompagnant de désordre électrolytique et d'une déshydratation.
- L'observation n° 13 avait une désorientation temporo-spatiale avec un syndrome cérébelleux. Le lendemain il était en coma profond avec signes pyramidaux bilatéraux, et ceci à son entrée. Le F.O. et le L.C.R. étaient normaux.
- L'observation n° 16 a eu en fin d'évolution un syndrome de Brown Sequard de niveau dorso lombaire.
- L'observation n° 20 a eu un subcoma avec des troubles de la conscience en rapport avec une hypercalcémie (Calcémie = 160 mg).

L'origine de ces manifestations est variée en effet syndrome de Brown Sequard par compression (obs. n° 16), encéphalopathie par hypercalcémie (obs. n° 20).

MORIN - GRAVELEAU - PEROL ont une observation d'un malade atteint de céphalées, de troubles de l'équilibre. Ce malade fait

un état de mal convulsif et meurt. L'autopsie révèle un infiltrat de plasmocytes de l'arachnoïde.

Un autre de leurs malades a des troubles de la conscience avec hallucination. L'E.E.G. est perturbé et le L.C.R. montre une dyssociation albuminocytologique et un Benjoin paralytique.

D'une façon générale, ils retrouvent rarement une tumeur osseuse ou un envahissement plasmocytaire de la dure-mère qui expliquerait les désordres centraux.

Par élimination VIALA - REVOL - ROUGEMONT - TOMMASI chez un homme de 41 ans avec confusion mentale, céphalées, œdème papillaire bilatéral et après autopsie montrant l'absence d'atteinte méningée, concluent à des désordres dysglobulinémiques par hyperviscosité.

Le malade avait en effet une hyperprotidémie à 130 g/l et des protéines myélomateuses dans son L.C.R.

Dans nos observations n° 3 et n° 11, il existait une hyperprotidémie considérable capable d'agir par hyperviscosité à l'occasion d'un trouble entraînant une déshydratation comme le syndrome cholériforme de l'observation n° 11.

GUICHARD - CREYSEL - TOMMASI - VAUZELLE viennent confirmer cette hypothèse avec deux observations :

Ils insistent sur les manifestations de vertiges, céphalées, et surtout d'accès délirants d'allure paranoïaque (MICHON - LARCAN) ; de confusions, d'allure encéphalopathie éthylique, d'hallucinations, voire même d'hémiplégie, d'aphasie, de comitialité.

Ils retrouvent dans un cas de la protéine de BJ dans le L.C.R., alors que méninges et cerveau sont intacts.

Dans l'autre, ils observent des exsudats péri vasculaires d'une substance PAS +.

Il semble donc exister des encéphalopathies métaboliques avec dysglobulinorachie.

Le syndrome de Brown Sequard de notre observation n° 16 s'explique fort bien par compression directe de la moelle au niveau dorso-lombaire. A ce propos TREMBLAY - GILBRIN - HOUDARD

constatent la régression d'un plasmocytome *in vivo*. Leur malade avait été opéré deux fois pour paraplégie. Une réintervention est pratiquée pour syndrome de Brown Sequard, il s'agissait d'une compression mécanique simple par du tissu granulomateux, le plasmocytome ayant disparu.

Avec les neuropathies myélomateuses périphériques, nous entrons dans un domaine plus monomorphe.

Il existe des atteintes périphériques des nerfs crâniens. Les plus fréquemment atteints sont la 6^e paire, puis la 8^e et la 5^e paire (MICHON - LARCAN - STREIFF). Il s'agit de compression par tumeur osseuse de la base du crâne.

Plus difficilement explicables sont les atteintes des troncs nerveux des membres, non pas tellement les sciatiques S₁ de notre observation n° 10, ni la sciatique gauche de l'observation n° 16, ni même les radiculalgies bilatérales L4 avec amyotrophie des deux quadriceps et abolition des rotuliens de notre observation n° 26, qui sont d'origine compressive rachidienne, que les atteintes neurologiques des troncs périphériques à type de multinévrites avec abolition d'un réflexe isolé entraînant parfois une invalidité importante comme notre observation n° 24.

Un mécanisme évident peut être invoqué quand il existe une paramyloïdose.

Dans notre observation n° 14, il existe des troubles sensitifs des deux éminences Thenars et des loges antéro externes des deux jambes avec amyotrophie. ALAJOUANINE - BERTRAND - NICK - CATHALA pensent que l'atteinte neurologique est fréquente en cas d'amylose. Ils l'ont vérifié anatomiquement. Il existe une infiltration amyloïde des nerfs périphériques.

En l'absence de paramyloïdose GARCIN - RONDOT - MALLARME observent une neuropathie sensitivo motrice, voire une polyradiculonévrite type Guillain-Barré avec dissociation albuminocytologique et dont l'évolution fut parallèle à celle du myélome. Le rôle du ralentissement circulatoire semble diminuer la nutrition des nerfs périphériques.

Notre observation n° 24 a en effet une hyperprotidémie pouvant expliquer l'apparition d'une paralysie du sciatique poplité externe par ralentissement circulatoire et hyperviscosité sanguine.

BOUDIN - PEPIN - BRION ont un malade présentant une polyradiculonévrite généralisée avec dissociation albumino cytologique apparemment primitive. Le malade avait un IgA myélome à 46 ans.

A l'autopsie, le système nerveux central était normal et s'il existait une infiltration plasmocytaire de nombreux viscères les nerfs périphériques étaient le siège d'une dégénérescence primitive avec démyélinisation, prolifération schwannienne et altérations axonales marquées. Il existait une dégénérescence rétrograde des cornes antérieures de la moelle.

Les lésions sont analogues aux lésions neurologiques paraneoplasiques, où interviennent des facteurs nutritionnels des nerfs périphériques qui sont plus facilement atteints dans le myélome où existe une hyperviscosité sanguine.

L'action toxique de la protéine myélomateuse n'a jamais été démontrée.

Dans les lésions neurologiques centrales ou périphériques, la protéine myélomateuse a une action déterminante certaine, soit directement, soit plutôt par son abondance.

XI. - TRAITEMENTS

Il était classique de traiter les myélomes par les androgènes en ajoutant parfois des thérapeutiques adjuvantes utiles comme les polyvitamines, le calcium, la vitamine B.

Actuellement, la question ne se pose plus, puisqu'il s'agit de choisir entre deux drogues antimitotiques, la cyclophosphamide et le dérivé levogyre de la sarcolysine : LE MELPHALAN.

Que penser de ces drogues, ont-elles supprimé les anciens traitements androgéniques ?

Un fait important, le myélome est remarquablement sensible à la radiothérapie à basse énergie, qui reste une indication de choix dans les myélomes localisés et comme traitement complémentaire devant des signes inquiétants de compression tumorale.

La corticothérapie reste inefficace aux doses oncolytiques malgré deux améliorations cliniques sur cinq malades de Louis. Elle doit être réservée comme traitement complémentaire à dose modérée (30 à 40 mg de Prednisone par exemple) dans certains cas que nous verrons plus loin avec le Melphalan et elle doit être maniée avec prudence en cas de néphropathie myélomateuse.

Le Melphalan et la cyclophosphamide seuls ou en association avec des corticoïdes ou des androgènes, méritent une certaine réflexion en fonction de leur toxicité et de leur efficacité respective.

Ces deux caryolytiques ont à peu près le même mode de toxicité agissant de façon aplasiant sur la moelle, ne respectant pas les « cellules souches réserves » de la moelle.

Si bien qu'une aplasie médullaire a toutes les chances d'être grave, et ceci plus pour le Melphalan que pour la cyclophosphamide.

Le Melphalan est un médicament leucopéniant surtout mais aussi thrombopéniant, et comme la cyclophosphamide du fait de leur action caryolitique ne respectant pas les cellules « en GO » doivent être administrés de façon continue à petite dose.

L'expérience prouve qu'à l'arrêt de l'un de ces deux caryolytiques, la maladie myélomateuse reprend avec vivacité (WALDENSTROM - SEED - GALTON - J. BARNARD - SELIGMANN - DANON).

Sur quels critères sera-t-on amené à envisager de donner de la cyclophosphamide ou du Melphalan ?

Le Melphalan (p. di. 2 chloroéthyl amino-1-phénylalanine) agit en fonction du type de paraprotéine du sérum. Les Ig A réagissent beaucoup mieux que les Ig G myélomes et les chaînes légères K mieux que les formes L. L'indication sera donc de mettre au Melphalan les Ig A myélome avec protéinurie thermosoluble type K ou les Ig A seuls ou les BJ circulante type K seul (DECHAVANNE - VIGNON).

HUDRY a 7 bons résultats, 9 résultats et 11 échecs qui se répartissent de la façon suivante :

- Bons résultats : 4 Ig A 3 Ig G.
- Résultats partiels : 4 Ig A A Ig G.
- Echecs : 3 Ig A 8 Ig G.

Par contre, il faut reconnaître une action subjective indiscutable du Melphalan sur la douleur.

Voici une statistique de MESHAKA - J. BERNARD - SELIGMANN - JACQUILLAT avec la posologie suivante :

Attaque 10 mg/24 h puis 5 mg/24 h jusqu'à 1 mg/kg suivie d'un traitement continu de 2 mg/24 h ou tous les deux jours en fonction de l'hémogramme.

Les doses totales par malade vont de 120 à 1250 mg lorsqu'il existait une cytopénie profonde avant le début du traitement comme c'est fréquent (moins de 2500 GB/mm³, moins de 1500 polynucléaires/mm³, moins de 100 000 plaquettes/mm³ ou moins de 7 g/100 ml d'Hb), une corticothérapie a été instituée à doses modérées avec des transfusions, la tolérance du Melphalan s'en trouve améliorée.

Ainsi traités 8 malades ont vu leurs douleurs disparaître et 9 autres diminuées en moins de deux à trois semaines, sur 26 malades. Dans aucun cas il n'y a eu de réparation osseuse, il y a eu au contraire, aggravation ralentie mais inéluctable.

L'action du Melphalan est surtout manifeste sur les immunoglobulines.

Diminution de (par rapport au taux initial)	Nombre total	Ig G	Ig A	Type antigénique chaînes légères		
				K	L	Inconnu
0 à 30 %	12	9	3	6	3	3
30 à 70 %	10	2	8	4	5	1
70 à 100 %	5	3	2	3	1	1

WALDENSTROM préconise également un traitement continu le trouve inefficace et dangereux en cas d'amylose.

SELIGMANN - AMIEL - J. BERNARD - DREYFUS - LIEVRE - PEQUINOT avouent un échec total du Melphalan dans 30 % des cas, une amélioration objective et importante dans 20 à 25 % et subjective et partielle dans 40 à 50% des cas.

Ils préconisent l'adjonction de doses massives d'androgènes de l'ordre de 1 200 mg/semaine de Propionate de Testostérone.

SELIGMANN - MESHAKA pensent à une action des œstrogènes associée aux androgènes en cas d'hypercalciurie.

SPEED - GALTON déconseillent le Melphalan en cas d'insuffisance rénale importante, ce qui augmente la toxicité ; mais le principe d'un traitement continu est le meilleur, mais il n'existe pas de réparation osseuse.

Le « Council on Drugs » est beaucoup plus optimiste sur les résultats du Melphalan :

- rémission objective dans 50 % des cas ;
 - rémission subjective dans 70 à 80 % des cas ;
- mais avec surveillance stricte. Les effets sont au bout de 4 à 5 mois avec maximum d'action au bout de 9 mois.

Pour BRODKY - DENNIS - DE CASTRO - BRADY - KAHN, le Melphalan est toxique ; si l'on adjoint de fortes doses de testostérone, on arrive à doubler les doses admissibles de Melphalan. Ils préconisent l'Enanthate de Testostérone.

La Cyclophosphamide est le deuxième médicament efficace sur la maladie de Kahler. SELIGMANN et MESHAKA lui trouvent une marge de sécurité plus grande, mais les résultats sont un peu inférieurs à ceux du Melphalan. Ils la donnent à la dose de 1 à 1,5 mg/kg/24 h par voie buccale et en cas d'intolérance digestive par voie parentérale.

WALDENSTROM trouve la cyclophosphamide nettement moins efficace.

Donc, au total, entre Melphalan et Cyclophosphamide, ce n'est pas une question d'efficacité qui fera rejeter l'un ou l'autre

(Melfhalan plus efficace peut-être, mais beaucoup plus toxique). C'est sur l'immunoélectrophorèse et sur la tolérance individuelle que sera envisagé le choix ?

S'il s'agit d'IgA myélome et de chaînes légères de type K l'hésitation ne paraît plus permise, puisque dans un pourcentage élevé de cas, le Melfhalan sera efficace.

Pour les IgG myélome, il semble peut-être préférable d'employer la cyclophosphamide.

De même, après avoir fait la preuve de l'inefficacité du Melfhalan, on pourra passer à la cyclophosphamide en sachant qu'il faut attendre un mois entre les deux thérapeutiques.

L'adjonction de corticoïdes à faible dose (30-40 mg de Prednisone/24 h) semble nécessaire s'il existe une leucopénie ou une thrombopénie ; ils ont, de plus, une action sur l'état général non négligeable.

Les grosses doses de Testostérone sont à recommander pour plusieurs raisons :

- En premier lieu, malgré l'action sur la douleur du Melfhalan, celle des androgènes reste encore plus efficace.
- Deuxièmement, les doses de Melfhalan peuvent être doublées, nous l'avons vu, si l'on adjoint de grosses doses d'Androgènes.
- Troisièmement, il facilite la régénération médullaire chez des malades déjà anémiques.

Cependant les thérapeutiques complémentaires sont utiles :

- Transfusions ;
- Plasmaphérèse en urgence ;
- Antibiotiques ;
- Gamma globulines à fortes doses en cas d'infection 0,4 µl/kg, tous les 15 jours, SELIGMANN ;
- Calcium 2 à 3 g/24 h dans les cas d'hypercalciurie, sans hypercalcémie.

L'efficacité d'une telle thérapeutique est suivie bien sûr, sur la V.S., la N.F.S., la plasmocytose médullaire. Mais les examens les plus fidèles sont : la protidémie et l'électrophorèse des pro-

tides, voire de l'immunoélectrophorèse, car nous savons qu'il ne faut rien attendre du côté osseux.

La maladie capricieuse dans son évolution, évolue sur le plan osseux inéluctablement malgré la thérapeutique.

Toutes nos observations le prouvent, même notre observation n° 12 où le Melphalan a été indiscutablement efficace. Nous avons eu aussi des aplasies irréversibles avec cette thérapeutique.

A l'avenir la découverte de nouveaux caryolytiques efficaces agissant sur les plasmocytes et les plasmoblastes permettra d'envisager des protocoles de polychimiothérapie qui seront à la hauteur des thérapeutiques faites dans les leucoses ou le Hodgkin.

Le critère de l'efficacité de ces thérapeutiques sera la régression des signes osseux avec reminéralisation et disparition des microlacunes.

CONCLUSION

Nous avons étudié 26 observations de myélomes multiples du Centre hospitalier de Nevers, pris dans les services de Médecine de 1964 à 1968.

Nous avons constaté que tous ces myélomes étaient typiques dans leurs aspects cliniques et biologiques.

Nous avons essayé d'attirer l'attention sur certains points particuliers :

- 1° Le problème du plasmocytome extra osseux est évoqué avec notre observation n° 7.
- 2° Notre observation n° 14 envisage les problèmes posés par l'association d'un myélome et d'une amylose de type glosso digito palpébrale.
- 3° Nous insistons sur la fréquence des complications pulmonaires qui sont souvent révélatrices et nous envisageons les différents processus en cause (obs. n°s 22 surtout, mais aussi 5, 6, 10 et 20).
- 4° Le myélome dans la pathologie osseuse avec les douleurs et les types de destructions osseuses sont étudiés en fonction de nos observations par rapport à ceux trouvés dans la littérature. Nous abordons également ce qui a été écrit sur l'association myélome-Maladie de Paget, association rencontrée dans notre observation n° 20.

- 5° Les difficiles problèmes rénaux prennent place ensuite envisageant d'abord le rein myélomateux simple chronique. Puis vient le problème d'une greffe amyloïde changeant la face du syndrome biologique.
- 6° Succintement sont envisagées des anomalies de l'hématopoïèse vers la mégaloctose sanguine. Nous la rencontrons dans notre observation n° 9 et 10.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
J. BERNARD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

MYELOME EN GENERAL

1. BLAFAST. — Contribution à l'étude clinique et biologique des myélomes. (*Thèse Paris*, 1963, n° 210.)
2. BAKER (G.P.) et MARTIN (H.H.). — Symptomlers myelomatosis. (*Brit. Med. J.*, 1959, **1**, p. 953.)
3. BARDEN (M.D.) et ROBERT (P.). — The multiple myeloma syndrome and its implications. (*Amer. J. Roentgenol.*, 1962, **87**, p. 1140-1145.)
4. BOUSSER (J.). — Les myélomes. (*Rev. Prat.*, 1968, n° **11**, p. 1677-1694.)
5. BUFFET (C.). — Sur quelques aspects particuliers du myélome multiple. (*Thèse Méd. Paris*, 1965, n° 163.)
6. CARBONE (P.P.), KELLERHOUSE (L.E.) et GEHAN (E.A.). — Plasmatic - myeloma. A study of the relationship of survival clinical manifestations and anomalous protein type in 112 patients. (*Amer. J. Med.*, 1967, **42**, n° **6**, p. 937.)
7. CAROIT (M.). — Eléments de diagnostic du myélome. (*Progrès Méd.*, 1963, **91**, p. 199-204.)
8. CHRISTOL (D.) et ALIZON (M.). — Maladie de Kahler et macroglobulinémie de Waldenström. (*Cahiers Collège Méd.*, 1963, **4**, p. 831-838.)
9. DRIVSHOLM (A.). — Myelomatosis. Clinical and biochemical studie of 105 cases. (*Acta Med. Scand.*, 1964, **176**, p. 509.)
10. FABRE (S.). — La maladie de Kahler. (*Presse Médicale*, 1964, **72**, p. 1063.)
11. GIRARD (M.), CHABANON (R.), MESTRALLET (G.), MARTIN (F.) et MINAIRE (Y.). — Sur un cas de myélome multiple sans dysprotidose sanguine ni urinaire. (*Travaux originaux*, n° 39, dimanche 27 septembre 1959, p. 491-494.)

12. KORST (D.R.), CLIFFORD (M.G.O.), FOWLER (W.M.), LOUIS (J.), WILL (J.) et WILSON (H.E.). — Multiple myeloma. (*J.A.M.A.*, 1964, **189**, p. 758-762.)
13. LOUYOT (P.), GAUCHER (A.), DUHEILLE (J.) et COMBEBIAS (J.F.). — Forme biologique inhabituelle de la maladie de Kahler. (*Ann. Méd. de Nancy*, 1963, **2**, p. 1674-1682.)
14. NORGAAARD (O.). — Recherches sur l'évolution préclinique du myélome multiple. (*Acta. Med. Scand.*, 1964, **176**, p. 137-146.)
15. OLMER (J.), MONGIN (M.) et MURATORE (R.). — Les leucoses à plasmocytes. A propos de deux observations. (*Presse Méd.*, 1961, **3**, 69, p. 2245-2248.)
16. RAVAUULT (P.P.), RIFFAT (G.), VIALA (J.J.) et JUVANON (J.). — Deux observations de maladie de Kahler à évolution azotémique, sans protéinurie ni modifications de l'électrophorèse sérique. (*Travaux originaux*, n° 39, dimanche 27 septembre 1959, p. 495-502.)
17. RYCKWAERT (A.), MIRAVET (L.), HIOCO (D.) et de SEZE (S.). — Les troubles du métabolisme calcique et phosphoré au cours du myélome multiple. (*Sem. Hôp. Paris*, 1965, **41**, p. 2999.)
18. STEVENS Jr. (A.R.). — Evolution of multiple myeloma. (*Arch. of. Int. Med.*, 1965, **115**, p. 90.)
19. WARTER (J.), MANTZ (J.M.), GRAPPE (J.M.), BERTHIER (G.) et MELON (C.). — La leucémie à plasmocytes (à propos de trois observations). (*Sem. Hôp. Paris*, 1967, **43**, p. 503-514.)
20. ZIEGLER (G.). — Contribution à l'étude des formes atypiques du myélome. (*Thèse Méd. Paris*, 1963, p. 1014.)

HISTO-CYTOLOGIE

21. AUBERT (L.), ARROYO (H.), DETOLLE (P.), PICARD (D.) et COTTE (G.). — Etude clinique et cytologique d'un deuxième cas d'Ig A myélome xanthomateux avec auto-anticorps circulant antilipoprotéine. (*Sem. Hôp. Paris*, 1967, **43**, p. 3014-3021.)
22. BESSIS (M.). — Traité de Cytologie sanguine. (Masson, Paris, 1964.)
23. BESSIS (M.), BRETON-GORIUR (J.) et BINET (J.L.). — Etude comparée du plasmocytome et du syndrome de Waldenström (examen au microscope électronique). (*Nouv. Rev. Fr. Hémato*, 1963, **3**, p. 159.)
24. BESTETTI, BOSISIO (M.) et LANZAVECCHIA (G.). — Aspects ultra structuraux des plasmocytes d'un nodule myélomateux osseux. (*Nouv. Rev. Fr. Hémato*, 1965, **5**, n° 2, p. 221.)

25. BINET (J.L.). — Plasmocyte normal et pathologique. (*Rev. du Prat.*, 1968, n° 11, p. 1657-1664.)
26. BINET (J.L.). — Les lymphocytes. (*Revue du Praticien*, 1964, n° 13, p. 1657-1668.)
27. BRITTIN (G.M.), TANAKA (Y.) et BRECHER (G.). — Intranuclear inclusions in multiple myeloma and macroglobulinemia. (*Blood*, 1963, 21, p. 335.)
28. BURTIN (P.) et BUFFLE (D.). — Etude en immunofluorescence des plasmocytes humains de gamma et bêta 2 myélomes. (*Path. Biol.*, 1964, 12, p. 5-13.)
29. CAZAL (P.). — Diagnostic cytologique et histologique des lymphoréticulopathies malignes. (*Revue du Praticien*, 1966, n° 7, p. 837-858.)
30. DAS (K.C.) et AIKAT (B.K.). — Chromosomal abnormalitis in multiple myeloma. (*Blood*, 1967, 30, p. 738-748.)
31. GROZDEA (J.), COLOMBIES (P.), de BOISSEZON (J.F.) et DUCOS (J.). — Etude cytochimique dans dix-huit cas de maladie de Kahler. (*Presse Méd.*, 1969, 77, n° 2, p. 54.)
32. MALLARMÉ (J.) et AUZEPEY (Ph.). — Etude sytologique des dysprotéïnémies au microscope optique. (*Ann. Biol. Clin.*, 1962, 20, p. 839.)

ASPECTS IMMUNOLOGIQUES

33. ALLANSMITH (M.) et CHANDOR (S.). — A symptomatic monoclonal Ig A hyper gamma globulinemia. A three year study. (*Am. J. Med.*, 1966, 41, p. 486-490.)
34. BEAUMONT (J.M.), JACOTOT (B.), BEAUMONT (V.), WARNET (J.) et VILAIN (C.). — Myélome, hyperlipidémie et xanthomatose. (*Nouv. Rev. Franc. hémato.*, 1965, 3, p. 507-517.)
35. BIZZOZI (G.), STIFFEL (C.), MOUTON (D.), LIACOPOULOS, BRIOT (M.), DECREUSFOND (C.) et BOUTHILLIER (Y.). — Etude du phénomène de l'immunocyto-adhérence au cours de l'immunisation. Réunion section immunologique, 3 juin 1965. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1966, 110, p. 7-32.)
36. BRUNET (P.). — Anomalies protéiques et évolution préclinique du myélome multiple. (*Presse Méd.*, 1965, 73, p. 315.)
37. BUFFE (D.), TERNYNCK (Th.) et BURTIN (P.). — Etude quantitative de la B₂M globuline dans les sérums du myélome. (*Rev. Franç. et Clin. Biol.*, 1962, 7, p. 292-293.)

38. CAMUS (J.P.). — Les protéines myélomateuses. (*G.M. de France*, 1967, **74**, p. 3549-3560.)
39. CAGGIANO (V.), CUTTNER (J.) et SOLOMON (A.). — Myeloma Proteins, Bence Jones Proteins and Normal Immunoglobulins in Multiple Myeloma. (*Blood*, 1967, **30**, n° 3, p. 265.)
40. CAZAL (P.), MIROUZE (J.), ISAM (P.), RÉOBINET (M.), et JAFFIOL (Cl.), avec la collaboration de MACABIES (J.) et BOUVIER (R.). — Les protéines myélomateuses sériques. Principales formes immuno-chimiques. (*Path. Biol.*, 1962, **11-12**, p. 951-961.)
41. CLAUVEL (J.P.) et SELIGMANN (M.). — Problèmes posés par la découverte d'une immunoglobuline pathologique en l'absence de maladie de Kahler avérée (Macroglobulinémie exceptée). (*Rev. Prat.*, 1968, n° 11, p. 1777-1816.)
42. CLAUVEL (J.P.). — Problèmes posés par la découverte d'une immunoglobuline pathologique Ig G ou Ig A en l'absence de maladie de Kahler. (*Thèse*, Paris, 1968.)
43. CREYSSSEL (R.). — Les anomalies de la synthèse des gamma globulines. (*Transfusion*, 1965, **8**, n° 2, p. 117-140.)
44. CREYSSSEL (R.), FINE (J.M.) et MOREL (P.). — Etude biochimique de quelques formes atypiques de dysprotéinémies. (*Rev. Hem.*, 1959, **14**, p. 238.)
45. CREYSSSEL (R.), MANUEL (Y.), RICHARD (G.B.) et FINE (J.M.). — Sur le caractère hétérogène des paraprotéines des myélomes. (*Rev. Fr. de Clin. Biol.*, 1962, **7**, p. 253-259.)
46. DAMMACCO (F.) et CLAUSEN (J.). — Antibody deficiency in paraproteinemia. (*Acta Med. Scand.*, 1966, **179**, n° 6, p. 755-768.)
47. DANON (F.), CLAUVEL (J.P.) et SELIGMANN (M.). — Les paraprotéines de type Ig G et Ig A en dehors de la maladie de Kahler. (*Rev. Franç. Et. Clin. Biol.*, 1967, **12**, p. 681-701.)
48. DECHAVANNE (M.) et VIGNON (G.). — Les globulines myélomateuses. (*Rev. Lyon. Méd. (rhumatologie)*, 1968, **17**, n° 6, p. 247-251.)
49. ENGLE (R.J.) et NACHMANN (R.L.). — Two B.J.-proteins of different immunologic types in the same patient with multiple myeloma. (*Blood*, 1966, **27**, p. 74-77.)
50. FINE (J.M.). — Aspects actuels du diagnostic des dysglobulinémies (hyper gamma globulinémies monoclonales). (*Transfusion*, 1967, **10**, n° 12, p. 157-168.)

51. FINE (J.M.), FAURE (A.), BOFFA (G.A.) et ZAKIN (M.M.). — Contribution à l'étude des relations entre les chaînes des immunoglobulines Ig G et les protéines de Bens Jones. (*Transfusion*, 1967, **10**, n° 2, p. 169-181.)
52. FINE (J.M.) et CREYSSEL (R.). — Contribution à l'étude immuno-chimique des « globulines anormales » du sérum au cours du myélome. (*Rev. Fr. et Clin. Biol.*, 1961, **6**, p. 766-772.)
53. FINE (J.M.). — Diagnostic biochimique et immunologie du myélome et de la maladie de Waldenström. (Dysglobulinémies ou hyper-gamma-globulinémie monoclonales.) (*Rev. Prat.*, 1968, n° 11, p. 1665-1676.)
54. HOBBS (J.R.). — Paraproteins benign or malignant? (*Brit. Med. J.*, 1967, **3**, n° 5567, p. 699.)
55. JACCOTET (M.A.) et RAMEL (Cl.). — A propos des paraprotéines atypiques. (*Praxis*, 1965, **54**, n° 11, p. 302-313.)
56. KISTNERS (S.) et NORBERY (R.). — The simultaneous occurrence of two different myeloma proteins. (*Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1965, **17**, p. 321.)
57. KOPP (W.L.), BIERNE (G.L.) et BURNS (R.O.). — Hyperviscosity syndrome in multiple myeloma. (*Amer. J. Med.*, 1967, **43**, n° 1, p. 141-146.)
58. LINTON (A.L.), DUNNIG (M.G.) et THOMPSON (J.A.). — Immune responses in myeloma. (*Brit Med. J.*, 1963, **2**, p. 86-89.)
59. MARCHAL (G.), ADIDA (J.) et FINE (J.M.). — Dysglobulinémies au cours des leucoses. (*Nouv. Rev. Franc. Hem.*, 1964, **3**, p. 365-374.)
60. MAWAS (C.) et BURTIN (P.). — Les immunoglobulines humaines. Structure et Classification. Introduction à la pathologie. (*Rev. Prat.*, 1968, n° 11, p. 16-47, 1656.)
61. OSSERMAN (E.F.), GELLHORN (A.) et ELLIOT (F.). — A postulated protein link between multiple myeloma and the lymphoma. (*Proc. Ame. Ass. Cancer. Res.*, 1955, **2**, p. 38.)
62. OSSERMAN (E.F.). — Multiple myeloma. (*Am. J. Med.*, 1957, **23**, p. 283.)
63. ROPARTZ (C.), RIVAT (L.), ROUSSEAU (P.Y.) et FINE (J.M.). — Myélome, Maladie de Waldenström et groupes de gamma-globulines Gm et Inv. (*Rev. Fr. et Clin. Biol.*, 1965, **10**, p. 507-513.)
64. RUFFIE (R.), FOURNIE (A.), de BOISSEZON (J.F.) et AYROLLES (Ch.). — Les maladies de Kahler à paraprotéines de B.J. Etude immuno-électrophorétique. (*Rev. Rhum.*, 1963, **30**, p. 435-441.)

65. SELIGMANN (M.). — Les globulines myélomateuses ne sont pas pathognomoniques de la maladie de Kahler. (*Press Med.*, 1967, **75**, p. 1631-1633.)
66. SELIGMANN (M.), MESHAKA (G.), HUREZ (D.) et MIHAESCO (C.). — Les globulines myélomateuses sont-elles anormales ? (*Nouv. Rev. Fr. Hémato*, 1967, **7**, p. 765-778.)
67. SOLOMON (A.) et FAHEY (J.L.). — Bence Jones proteinemia. (*Amer. J. Med.*, 1964, **37**, p. 206-222.)
68. SOLOMON (A.), WALDMANN (T.A.) et FAHEY (J.L.). — Metabolism of normal 6,6 S gamma globulines in normal subjects and in patients with macroglobulinemia and multiple myeloma. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1963, **62**, p. 1-17.)
69. WILLIAMS (R.C.), BRUNNING (R.D.) et WOLLHEIM (F.A.). — Light chain disease. An abortive variant of multiple myeloma. (*Ann. Inter. Med.*, 1966, **65**, p. 471-486.)

PLASMOCYTOME SOLITAIRE

70. GIRAUD (M.), REVOL (L.), BRET (P.), ANJOU (A.), CHOLLAT (L.), DUQUESNEL et GRAILLE (R.). — Localisation œsophagienne d'un myélome multiple. (*J. Radiol. Electr.*, 1963, **44**, n° 2, p. 570-571.)
71. GUERRIER (Y.), MIROUZE (J.), PAGES (A.), JAFFIOL (C.) et DEJEAN (Y.). — Goitre Kahlerien solitaire. (*Ann. Endocrino.*, 1963, **24**, n° 4, p. 637.)
72. ROSENBERG (B.), ATTIE (J.M.) et MANDELBAUM (H.L.). — Breast tumor as the presenting sign of multiple myeloma. (*New England J. Med.*, 1963, **269**, p. 359-361.)

AMYLOSE ET MYELOME

73. COSTE (F.), LICHTENBERG (D.), LE BREUX (Y.) et NAUCIEL (C.). — Cancer prostatique, paraprotéïnémie d'allure kahlérienne et polyarthrite chronique. (*Rev. Rhum.*, 1964, **1**, 2, p. 30-33.)
74. COSTE (F.), DELBARRE (F.), BASSET (F.) et TABARY (J.C.). — Maladie de Kahler atypique avec manifestations glosso-digito-palpébrales (Amylose type Lubarsch). (*Extrait de la Sem. Hôp. Paris*, 1957, n° 20.)
75. DUGOIS (P.) et AMBLARD (P.). — Manifestations anatomo-cliniques de l'amylose au cours des plasmocytoses malignes. (*J. Méd. Lyon*, 1964, **45**, p. 2205-2216.)

76. DUHAMEL (G.), SULTAN (C.), VERGOZ (D.) et ANDRE (R.). — Les localisations à la moelle osseuse de l'amylose dans les dysglobulinémies. Recherche par la fluorescence sur biopsie de moelle. (*Presse Méd.*, 1967, **75**, n° 25, p. 1289-1292.)
77. GOLDBERG (A.), BRODSKY (I.) et Mc CARTY (D.). — Multiple myeloma with paramyloidosis presenting as rheumatoid disease. (*Am. J. Med.*, 1964, **37**, p. 653-658.)
78. GOUTTAS (A.), DIAMANTOPOULOS (G.), PRATSICA-OUGOURLOGLOU (C.), KATSIMANTIS (D.) et VOUTSAS (S.). — Myélomatose, plasmocytaire diffuse avec amyloïdose du cœur et de l'intestin. (*Sem. Hôp. Paris*, 1965, **41**, p. 280-283.)
79. LIENNARD (G.). — Contribution à l'étude des rapports de l'amylose et des plasmocytoses malignes. (*Thèse Paris*, 1963, n° 1173.)
80. MOISE (R.), ASCH (L.), FRANK (R.) et GILLET (B.). — Amyloïdose buccale et myélomatose plasmocytaire diffuse. (*Sem. Hôp. Paris*, 1963, **39**, p. 2907-2910.)
81. RAVAUlt (P.), VIGNON (G.) et DURAND (J.). — Les atteintes articulaires des myélomes multiples, leur pathogénie amyloïde. (*J. Méd. Lyon*, 1951, p. 1091-1098.)
82. VIGNON (G.), MEGARD (M.), VAUZELLE (J.L.), GOUTELLE (A.) et CHATIN (B.). — Syndrome du canal carpien et myélome multiple. (A propos d'un cas opéré.) (*Rev. Rhum.*, 1966, **33**, n° 9, p. 486-490.)

POUMON ET MYELOME

83. BOLLINELLI (R. et M.), BIERME (R.) et de BOISSEZON (J.F.). — Les manifestations respiratoires des dysglobulinémies. (*Poumons*, 1966, **22**, n° 2, p. 168.)
84. LAMY (P.), ANTHOINE (D.), PETERS (A.) et REBEIX (G.). — Les manifestations respiratoires des plasmocytoses malignes. (*Ann. Méd. Nancy*, 1965, **4**, p. 952-960.)
85. LEMENAGER (J.) et MOULIN (M.). — Le poumon des hémopathies, des réticuloses et des dysprotéïnémies. (*G.M. de Fr.*, 1963, p. 3044.)
86. OLMER (J.), MONGIN (M.) et MARIANI (R.). — Pneumopathie récidivante révélatrice d'un myélome multiple. (*Marseille Méd.*, 1964, **101**, p. 58-59.)

OS ET MYELOME

87. BEDARD (P.) et UHTHOFF (H.K.). — Myélome et maladie de Paget. (*Union. Méd. Canade*, 1964, **94**, p. 45-59.)
88. CANET (L.). — L'os du myélome multiple. (*Cahiers Coll. Méd.*, 1965, **6**, p. 97-102.)
89. DILLMAN (C.E.) et SILVERSTEIN (M.N.). — Alkaline phosphatase in multiple myeloma. (*Amer. J. Med. Sci.*, 1965, **249**, p. 445-447.)
90. GRADER (J.) et MOYNIHAN (J.W.). — Multiple myeloma and osteogenic sarcoma in a patient with Paget's disease. (*J.A.M.A.*, 1961, **176**, n° 8, p. 685-687.)
91. MAZABRAUD (A.) et de SEZE (S.). — Aspects anatomo-pathologiques des lésions osseuses du myélome. (*Sem. Hôp. Paris*, 1962, **38**, n° 15, p. 951-958.)
92. OSSERMAN (E.F.). — Natural history of multiple myeloma before radiological evidence of disease. (*Radiology*, 1958, **71**, p. 157-174.)
93. RYCKWAERT (A.), MIRAVET (L.), de SEZE (S.) et HIOCO (D.). — Les formes osseuses du myélome au début de leur évolution. (*Rev. Rhum.*, 1965, **32**, n° 10, p. 576-587.)
94. RIFFAT (G.). — Myélome plasmocytaire et maladie de Paget. (*Lyon. Méd.*, 1968, **219**, p. 1035-1040.)
95. SERRE (H.), SIMON (L.) et BARJON (M.C.). — Aspects du rachis myéломateux (à propos de 80 observations). (*Rev. Rhum.*, 1962, **11**, p. 635-645.)

REIN ET MYELOME

96. ARLET (J.), VIDAL (R.) et SEBBAG (D.). — Un cas de maladie de Kahler avec syndrome de Looser-Milkman (Syndrome de Fanconi de l'adulte). (*Rev. Rhum.*, 1935, **32**, n° 6, p. 380-382.)
97. BANKMAN (H.N.) et WATCHI (J.M.). — Les anuries spontanées du myélome multiple. (*Presse Méd.*, 1963, **71**, p. 2735-2737.)
98. BARIETY (J.), FRITEL (D.), LAGRUE (H.) et MILLIEZ (P.). — Les amyloïdoses rénales avec paraprotéïnémie (à propos de 5 cas). (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1966, **117**, n° 1, p. 27-40.)
99. BERNARD (A.), DUBARRY (J.J.), LEGER (H.), MURET (G.) et REGNIER (M.). — Myélome plasmocytaire à participation rénale et splénique dominante (rupture spontanée de la rate). (*Soc. Méd. et Chir. Bordeaux*, Séance du 8 octobre 1958.)

100. BOULET (P.), MIROUZE (J.), PAGES (A.), BARJON (P.), FABRE (S) et JAFFIOL (Cl.). — Ponction biopsie rénale et néphropathie Kahlérienne. A propos de 8 observations. (*Path. Biol.*, 1962, **10**, p. 975-978.)
101. BRYAN (C.W.) et HEALY (J.K.). — Acute renal failure in multiple myeloma. (*Amer. Jour. Med.*, 1968, **44**, p. 128-133.)
102. COSTANZA (D.J.) et SMOLLER (M.). — Multiple myeloma with the Fanconi syndrome. Study of a case with electron microscopy of the Kidney. (*Amer. J. Med.*, 1963, **34**, p. 125-133.)
103. DEROT (M.), WAJCNER (G.) et PETROVER (M.). — L'insuffisance rénale aiguë de la maladie de Kahler. (*Presses Méd.*, 1969, **77**, n° 2, p. 43-46.)
104. JAFFIOL (Cl.) et ROBINET (M.). — Documents originaux sur l'origine des protéines myélomateuses. (*Path. Biol.*, 1962, **10**, p. 971-974.)
105. LARCAN (A.), RAUBER (G.), CUNY (G.), HURIET (C.) et THIRIET (M.). — Syndrome néphrotique et maladie de Kahler. A propos de 5 observations. (*Sem. Hôp. Paris*, 1964, **4 OE**, n° 2, p. 69-72.)
106. LEMIEUX (G.), CUVELIER (A.A.), COLPRON (G.) et LONG (L.A.). — Insuffisance rénale chronique comme première manifestation du myélome multiple. (*Un. Méd. Canada*, 1965, **94**, p. 722-724.)
107. LICHTWITZ (A.), de SEZE (S.), HIOCO (D.), BORDIER (Ph.) et DELAMARE (J.). — Rein et myélome. (*Rev. Rhum.*, 1962, **11**, p. 671-673.)
108. MICHON (P.), LOUYOT (P.), RAUBER (G.), LARCAN (A.), STREIFF (F.) et THIRIET (M.). — Le rein myélomateux. A propos de 32 observations. (*Ann. Nancy*, p. 90-103.)
109. LOUYOT (P.). — A propos des manifestations rénales de la maladie de Kahler. (*Rev. Rhum.*, 1962, **29**, n° 11, p. 676-677.)
110. OLMER (M.) et LAFON (J.). — L'insuffisance rénale dans la maladie de Kahler. (*Presse Méd.*, 1969, **77**, n° 2, Editorial p. 41-42.)
111. RUFFIE (R.), BOUISSON (H.), FOURNIE (A.), SUC (J.M.) et PUTOIS (J.). — Les manifestations rénales de la maladie de Kahler. Etude anatomo-clinique. (*Rev. Rhum.* 1963, **6**, p. 348-353.)

HEMATOPOIESE ET MYELOME

112. FORSHAW (J.). — Mégalo-blastic érythropoiesis in multiple myeloma. (*Brit. Med. J.*, 1963, **11**, n° 5349, p. 101-102.)
113. LEWIS (P.D.). — Multiple myeloma. (*Brit. Med. J.*, 1963, **2**, p. 320.)

NEUROLOGIE ET MYELOME

114. ALAJOUANINE (Th.), BERTRAND (I.), NICK (J.), CONTAMIN (F.), CATHALA (H.) et NICOLLE (M.). — Paramyloïdose avec atteinte prédominante des nerfs périphériques. Etude anatomo-clinique. (*Rev. Neuro.*, 1960, **103**, p. 313-328.)
115. BOUDIN (G.), PEPIN (B.) et BRION (S.). — Neuropathie dégénérative et myélome (observation anatomo-clinique). (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1961, **77**, p. 490-500.)
116. GARCIN (R.), MALLARME (J.) et RONDOT (P.). — Névrites dysglobulinémiques. (*Presse Méd.*, 1962, **70**, p. 111-114.)
117. GINSBOURG (M.). — Manifestations neurologiques des dysglobulinémies. (*Gaz. Méd.*, 1963, **70**, p. 2013-2018.)
118. GUICHARD (A.), CREYSSEL (R.), TOMMASI (M.), VAUZELLE (J.L.), STERLIN (M.) et ROCHET (M.). — Myélome osseux multiple à forme cérébrale pure avec dysglobulinorachie. (*Lyon Méd.*, 1963, **209**, p. 1511-1522.)
119. GUICHARD (A.), CREYSSEL (R.), TOMMASI (M.), VAUZELLE (J.L.), ALEX (R.), LOIRE et DIDIER-LAURENT (J.F.). — Sur une deuxième observation de maladie de Kahler avec troubles cérébraux et dysglobulinorachie. (*Lyon Méd.*, 1963, **209**, p. 1501-1510.)
120. MICHON (P.), LARCAN (A.) et STREIFF (F.). — Neuropathies dysglobulinémiques. (*Rev. Neur.*, 1959, **100**, p. 27-40.)
121. MORIN (M.), GRAVELEAU (J.), PEROL (R.), SCHIMMEL (H.) et TESTARD (R.). — Les manifestations cérébrales du myélome plasmocytaire. (*Sem. Hôp. Paris*, 1958, **34**, n° 52, p. 2663-2669.)
122. TREMBLAY (E.C.), GILBRIN (E.) et DOUHARD (R.). — Maladie de Kahler. Constataction anatomique « in vivo » de la régression du plasmocytome. (*Presse Méd.*, 1962, **70**, p. 1452.)
123. VIALA (J.J.), REVOL (L.), ROUGEMENT (J. de), TOMMASI (M.), MANUEL (Y), JOUVENCEAUX (A.) et THOUVEREZ (J.P.). — Maladie myélomateuse avec manifestations cérébrales prédominantes. Dysglobulinémie hémorragique et hyperviscosité sanguine considérable. (*Lyon Méd.*, 1963, **210**, p. 53-74.)

TRAITEMENT

124. BERNARD (J.), SELIGMANN (M.) et DANON (E.). — Essai de traitement de 21 malades atteints de myélome ou de macroglobulinémie par le p-di-2-chloro-éthyl-amino-l-phénylalanine (Melfalan). (*Nouv. Rev. Fr. Hém.* 1962, **2**, p. 611.)

125. BRODSKY (I.), DENNIS (L.H.), de CASTRO (N.A.), BRADY (L.) et KAHN (S.B.).
— Effect of testosterone Enanthate and alkylating agents on multiple myeloma. (*J.A.M.A.*, 1965, **193**, n° 11, p. 874.)
126. COUNCIL on DRUGS. — An Alkylating agent for multiple myeloma : Melphalan. (*J. Amer. Med. Ass.*, 1965, **191**, p. 547-549.)
127. HUDRY (B.). — Données récentes sur les myélomes plasmocytaires. Leurs divers traitements. Etude d'une des dernières thérapeutiques proposées le Melphalan. (*Thèse Paris*, 1964, n° 318.)
128. LOUIS (R.). — La corticothérapie de la maladie de Kahler. (*Rev. Rhum.*, 1962, n° 9, p. 491-502.)
129. MESHAKA (G.), SELIGMANN (M.), JACQUILLAT (Cl.), BASCH (A.) et BERNARD (J.).
— Le traitement des myélomes par le Melphalan. (*Presse Méd.*, 1967, **75**, n° 46, p. 2301-2306.)
130. REVOL (L.). — Traitement actuel du myélome multiple. (*Rev. Prat.*, 1967, n° 31 bis, p. 147-154.)
131. SELIGMANN (M.) et MESHAKA (G.). — Traitement actuel de la maladie de Kahler et de la macroglobulinémie de Waldenström. (*Sem. Hôp. Paris*, 1965, **41** Th n° 6-7, p. 373-376.)
132. SELIGMANN (M.), AMIEL (J.L.), BERNARD (J.), DREYFUS (B.), LIEVRE (J.A.) et PEQUINIOT (H.). — Comment peut-on traiter le myélome multiple et les autres dysprotéinémies ? (*Presses Méd.*, 1965, **73**, p. 193-196.)
133. SPEED (D.E.) et GALTON (D.A.G.). — Melphalan in treatment of myelomatosis. (*Brit. Med. J.*, 1964, **1**, p. 1664.)
134. WALDENSTROM (J.). — Melphalan Therapy in myelomatosis. (*Brit. Med. J.*, 1964, **1**, p. 859.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
Chapitre I. — OBSERVATIONS	16
Chapitre II. — DISCUSSIONS	49
1) Myélome en général	49
2) Histo-cytologie	53
3) Aspects immunologiques	55
4) Plasmocytome solitaire	64
5) Amylose et Myélome	66
6) Poumon et Myélome	70
7) Os et Myélome	73
8) Rein et Myélome	78
9) Hématopoïèse et Myélome	85
10) Neurologie et Myélome	87
11) Traitements	90
CONCLUSION	97
BIBLIOGRAPHIE	99

